

**LESÃO METAPLÁSICA COLUNAR ESPECIALIZADA  
DA MUCOSA ESOFAGIANA NA DOENÇA  
DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO**

**IDENTIFICAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS MEDIANTE ANÁLISE  
MULTIVARIADA EM 502 PACIENTES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do  
Paraná, como requisito parcial para a obtenção do  
grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos L. Campos

Co-orientador: Prof. Dr. Thomas Ryan DeMeester



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA  
NÍVEL MESTRADO - DOUTORADO

**PARECER CONJUNTO DA COMISSÃO EXAMINADORA  
DA AVALIAÇÃO DE TESE DE DOUTORADO**

**Aluno: GUILHERME MUSSI ROCHA CAMPOS**

**Título da Tese: "LESÃO METAPLÁSICA COLUNAR  
ESPECIALIZADA DA MUCOSA ESOFAGIANA  
NA DOENÇA DO REFLUXO  
GASTROESOFÁGICO".**

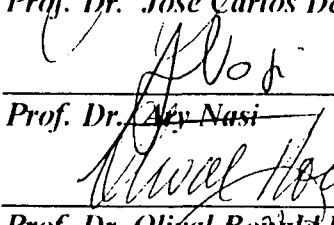
**CONCEITOS EMITIDOS:**

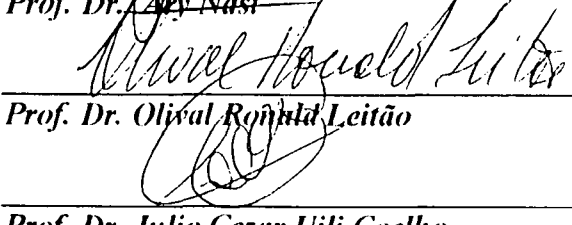
<b>Prof. Dr. José Carlos Del Grande</b>	- Conceito emitido <i>A</i>	Equivalência <i>10,00</i>
<b>Prof. Dr. Ary Nasi</b>	- Conceito emitido <i>A</i>	Equivalência <i>10,0</i>
<b>Prof. Dr. Olival Ronald Leitão</b>	- Conceito emitido <i>A</i>	Equivalência <i>10,0</i>
<b>Prof. Dr. Julio Cezar Uili Coelho</b>	- Conceito emitido <i>A</i>	Equivalência <i>10,0</i>
<b>Prof. Dr. Sérgio Brenner</b>	- Conceito emitido <i>A</i>	Equivalência <i>10</i>

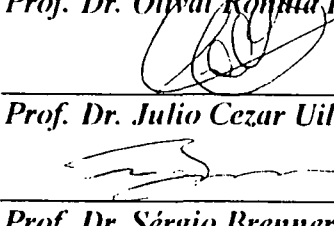
**Conceito Final de Avaliação:**


*A equivalência 10,0*  
Curitiba, 17 de dezembro de 1999

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. José Carlos Del Grande

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Ary Nasi

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Olival Ronald Leitão

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Julio Cezar Uili Coelho

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Sérgio Brenner

Ao meu filho Felipe;  
À minha esposa Adriane;  
Aos meus pais Benedito e Raquel.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Dr. Thomas Ryan DeMeester, Professor e Chefe do Departamento de Cirurgia da Universidade do Sul da Califórnia – Los Angeles, pela oportunidade única e inestimável do convívio profissional, acadêmico e pessoal.

Ao Professor Dr. Antônio Carlos L. Campos, Professor Titular do Departamento de Cirurgia e Coordenador do Curso de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, pelas sugestões e revisão detalhada deste trabalho.

Ao Professor Dr. Peter Frederick Crookes, Professor Associado do Departamento de Cirurgia da Universidade do Sul da Califórnia – Los Angeles, pela amizade insubstituível, orientações e apoio.

Aos Professores Drs. Cedric Gordon Bremner, Steven Ryan DeMeester, Jeffrey Augustus Hagen, Namir Katkhouda, Jeffrey Harold Peters e Lelan Sillin, do Departamento de Cirurgia da Universidade do Sul da Califórnia – Los Angeles, minha gratidão pela acolhida, ensinamentos e participação ativa neste e em outros projetos.

Aos Professores Drs. Júlio Cezar Uili Coelho e Osvaldo Malafaia, Professores Titulares da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Paraná, pelo apoio e incentivo em todas as fases de minha vida profissional.

Aos Professores Drs. Sérgio Brenner e João Batista Marchesini, Professores da Disciplina de Cirurgia Geral do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Paraná, pelo estímulo e exemplo de conduta cirúrgica.

À enfermeira Sue Corkill, Enfermeira Chefe do Laboratório de Estudos de Doenças do Esôfago do Departamento de Cirurgia da Universidade do Sul da Califórnia - Los Angeles, pela ativa participação, auxílio na coleta dos dados e ensinamentos.

Ao Professor Dr. James Huprich, Chefe do Departamento de Radiologia da Universidade do Sul da Califórnia – Los Angeles, pelo auxílio e revisão dos exames de radiologia.

Ao Professor Dr. Parakrama Chandrasoma, Chefe do Departamento de Patologia da Universidade do Sul da Califórnia – Los Angeles, pelo auxílio e revisão das biópsias.

Às enfermeiras Rita Vaughian e Patsy Burke, enfermeiras do Serviço de Cirurgia Torácica, do Esôfago e Estômago do Departamento de Cirurgia da Universidade do Sul da Califórnia - Los Angeles, pelo apoio diário nos cuidados aos pacientes.

Aos Drs. Rodney Mason e Ross Bremner, *ex-esophageal clinical fellows* e Instrutores de Cirurgia do Serviço de Cirurgia Torácica, do Esôfago e Estômago do Departamento de Cirurgia da Universidade do Sul da Califórnia - Los Angeles, pelo convívio estimulante e pelo auxílio incansável no cuidado diário aos pacientes e na rotina cirúrgica do Serviço.

Aos amigos e *ex-esophageal research fellows* do Serviço de Cirurgia Torácica, do Esôfago e Estômago do Departamento de Cirurgia da Universidade do Sul da Califórnia - Los Angeles, Drs. Michael Gaddenstätter (Universidade de Innsbruck, Áustria), Stefan Öberg (Universidade de Lund, Suécia), Jörg Theisen (Universidade Técnica de Munique, Alemanha), Dihren Nehra (Cardiff, Reino Unido), John Nigro (Universidade do Sul da Califórnia, E.U.A.) e Jan Johanson (Universidade de Lund, Suécia), pelo convívio estimulante e auxílio inestimável na coleta dos dados.

Ao Professor Dr. Otávio Gastal, Professor Adjunto da Universidade Federal de Pelotas e *ex-esophageal research fellow* do Serviço de Cirurgia Torácica, do Esôfago e Estômago do Departamento de Cirurgia da Universidade do Sul da Califórnia - Los Angeles, pelas sugestões e incentivo profissional.

À Estatística Silvia Tan, Assistente do Departamento de Biometria da Universidade do Sul da Califórnia - Los Angeles, pelo auxílio e orientações na realização da análise estatística.

Ao Professor Dr. Benedito Herani Filho, Professor Adjunto da Disciplina de Gastroenterologia Cirúrgica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pelo apoio e incentivo.

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS .....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS .....	xi
LISTA DE SÍMBOLOS .....	xii
RESUMO .....	xii
<i>ABSTRACT</i> .....	xiv
1 – INTRODUÇÃO .....	2
2 – OBJETIVOS.....	5
3 – REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1 – Histórico .....	7
3.2 – Conceito atual .....	11
3.3 - Estudos sobre fisiopatologia da DRGE e Esôfago de Barrett .....	13

4 – PACIENTES E MÉTODO.....	26
4.1 - Coleta de dados demográficos .....	26
4.2 - pHmetria esofágica ambulatorial de 24h .....	27
4.3 - Manometria estacionária do esfíncter esofágico inferior (EEI) e do corpo esofágico .....	29
4.4 - Endoscopia digestiva alta, biópsias e histologia .....	31
4.5 - Exame radiológico de cine-radiografia com contraste baritado do esôfago e do estômago .....	33
4.6 - Definição dos grupos de estudo – Variáveis dependentes .....	34
4.7 - Definição das variáveis independentes .....	34
4.7.1 - Variáveis quantitativas .....	35
4.7.2 - Variáveis qualitativas .....	35
4.8. - Características dos pacientes e distribuição nos grupos de estudo .....	37
4.9 - Análise Estatística .....	40
5 – RESULTADOS.....	44
5.1 – Análise univariada dos fatores associados aos pacientes sem (Grupo 1) e com (Grupo 2) Esôfago de Barrett.....	44
5.2 – Análise univariada dos fatores associados aos pacientes com segmentos curtos (<3cm – Grupo 2a) e longos (≥3cm – Grupo 2b) de Esôfago de Barrett.....	47



5.3 – Análise multivariada dos fatores associados aos pacientes sem (Grupo 1) e com (Grupo 2) Esôfago de Barrett.....	52
5.4 – Análise multivariada dos fatores associados aos pacientes com SLEB (Grupo 2b) e com SCEB (Grupo 2a).....	53
6 – DISCUSSÃO .....	56
7 – CONCLUSÃO .....	69
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	71

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Características dos 502 pacientes estudados (variáveis quantitativas).....	37
TABELA 2. Características dos 502 pacientes estudados (variáveis qualitativas).....	38
TABELA 3. Distribuição dos pacientes na dependência da presença e tipo de lesão na mucosa esofagiana, prevalência de cardite, displasia e estenose ou úlceras no esôfago.....	40
TABELA 4. Características demográficas dos pacientes distribuídos nos grupos 1 (sem Esôfago de Barrett) e 2 (com Esôfago de Barrett).....	44
TABELA 5. Prevalência e o comprimento de hérnia hiatais nos grupos 1 (sem Esôfago de Barrett) e 2 (com Esôfago de Barrett).....	45
TABELA 6. Características da exposição do esôfago distal ao refluxo ácido nos grupos 1 (sem Esôfago de Barrett) e 2 (com Esôfago de Barrett). ....	45
TABELA 7. Características manométricas do EEI e amplitude de contração no corpo esofágico distal nos grupos 1 (sem Esôfago de Barrett) e 2 (com Esôfago de Barrett).....	46

TABELA 8. Características demográficas dos pacientes com Esôfago de Barrett distribuídos nos grupos 2a (SCEB) e 2b (SLEB). .....	47
TABELA 9. Prevalência e comprimento de hérnias hiatais nos grupos 2a (SCEB) e 2b (SLEB).....	48
TABELA 10. Características da exposição do esôfago distal ao refluxo ácido nos grupos 2a (SCEB) e 2b (SLEB) .....	48
TABELA 11. Características manométricas do EEI e amplitude de contração no corpo esofágico distal nos grupos 2a (SCEB) e 2b (SLEB).....	49
TABELA 12. Variáveis identificadas, em análise univariada, como associadas à pacientes com Esôfago de Barrett .....	50
TABELA 13. Variáveis identificadas, em análise univariada, como associadas à pacientes com SLEB comparados a pacientes com SCEB.....	51
TABELA 14. Variáveis preditivas da presença de Esôfago de Barrett na análise multivariada .....	52
TABELA 15. Variáveis preditivas da presença de SLEB na análise multivariada.....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS

DRGE - doença do refluxo gastroesofágico

EEl - esfíncter esofágico inferior

IMC - índice de massa corporal

SCEB - segmento curto de Esôfago de Barrett (< 3 cm)

SLEB - segmento longo de Esôfago de Barrett ( $\geq$  3 cm)

cm - centímetros

mmHg – milímetros de mercúrio

min – minutos

mL – mililitros

RC – Razão de chance

I.C. 95% - Intervalo de confiança de 95%

U.S.C. - Universidade do Sul da Califórnia

## LISTA DE SÍMBOLOS

$<$  - menor que

$>$  - maior que

$\geq$  - maior ou igual que

## RESUMO

O objetivo do estudo foi identificar fatores fisiopatológicos e demográficos independentemente associados à presença de Esôfago de Barrett (EB) de qualquer comprimento e segmentos longos de EB (SLEB) ( $\geq 3$  cm) em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). A identificação foi realizada, mediante análise de regressão logística múltipla em dados de 502 pacientes consecutivos com DRGE comprovada por pHmetria esofágica ambulatorial de 24h (escore composto  $> 14,76$ ), dos quais 174 tinham EB de qualquer comprimento, e 107 SLEB. As variáveis incluídas na análise foram: idade, sexo, índice de massa corpórea, duração em meses dos sintomas de DRGE, hérnia hiatal, dados da pHmetria esofágica ambulatorial de 24h (tempo percentual de pH esofágico  $< 4$ , número de episódios de refluxo, número de episódios  $> 5$  min, episódio mais longo de refluxo e padrão de exposição ácida), pressão e comprimento do esfíncter esofágico inferior (EEI) e motilidade do esôfago distal. Seis fatores foram significativamente preditivos da presença de Esôfago de Barrett: pressão baixa do EEI (razão de chance – r.c.=2,9; intervalo de confiança de 95% – i.c. 95%=1,8-4,7), número anormal de episódios de refluxo  $> 5$  min (r.c.=2,7; i.c. 95%=1,5-4,6), duração de sintomas de DRGE  $> 12$  meses (r.c.=2,1; i.c. 95%=1,4-3,4), amplitude anormal de contração no esôfago distal (r.c.=2,2; i.c. 95%=1,4-3,6), hérnia hiatal (r.c.=2,1; i.c. 95%=1,2-3,7) e sexo masculino (r.c.=1,8; i.c. 95%=1,1-3,1). Quatro fatores foram significativamente preditivos da presença de SLEB: hérnia hiatal (r.c.=8,6; i.c. 95%=2,5-29,2), episódio mais longo de refluxo anormal (r.c.=6,2; i.c. 95%=2,3-17,1), sexo masculino (r.c.=2,8; i.c. 95%=1,1-7,5) e pressão anormal do EEI (r.c.=2,7; i.c. 95%=1,1-7,4). Em conclusão, sexo masculino, duração de sintomas de DRGE  $> 12$  meses e medidas específicas da barreira gastroesofágica e dos mecanismos de clareamento esofágico foram identificados como preditores independentes da presença de Esôfago de Barrett e SLEB em DRGE. É sugerido que estes fatores podem ser utilizados como informação adicional na tomada de decisões terapêuticas.

## ABSTRACT

The aim of this study was to determine the pathophysiological factors that are independently associated with the presence of Barrett Esophagus (BE) of any length and long segments of BE ( $\geq 3\text{cm}$ ) (LSBE) in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). The analysis was performed, by means of a multivariate logistic regression analysis, on data from 502 consecutive patients with proven GERD by 24h esophageal pH monitoring (composite score  $> 14.76$ ) from which 174 had Barrett esophagus of any length, and 107 LSBE. Variables studied included age, gender, body mass index, duration of gastroesophageal reflux symptoms, hiatal hernia, data from the 24h esophageal pH monitoring (percent time esophageal pH  $< 4$ , number of reflux episodes, number of reflux episodes  $> 5$  min, longest reflux episode and the pattern of esophageal acid exposure), lower esophageal sphincter (LES) length and pressure, and motility of the distal esophagus. Six factors were significantly predictive of the presence of Barrett esophagus: abnormal LES pressure (odds ratio – o.r.=2.9, 95% confidence limits – 95% c.i.=1.8-4.7), abnormal number of reflux episodes  $> 5$  min (o.r.=2.7, 95% c.i.=1.5-4.6), duration of gastroesophageal reflux symptoms greater than 12 months (o.r.=2.1, 95% c.i.=1.4-3.4), abnormal amplitude of contractions in the distal esophagus (o.r.=2.2, 95% c.i.=1.4-3.6), hiatal hernia (o.r.=2.1, 95% c.i.=1.2-3.7), and male gender (o.r.=1.8, 95% c.i. =1.1-3.1). Four factors were significantly predictive of the presence of LSBE: hiatal hernia (o.r.=8.6, 95% c.i.=2.5-29.2), abnormal longest reflux episode (o.r.=6.2, 95% c.i.=2.3-17.1), male gender (o.r.=2.8, 95% c.i.=1.1-7.5), and abnormal LES pressure (o.r.=2.7, 95% c.i.=1.1-7.4). In conclusion, male gender, duration of gastroesophageal reflux symptoms greater than 12 months and specific measures of the gastroesophageal barrier and esophageal clearance were identified as independent predictors for the presence of Barrett esophagus and LSBE. We suggest that those factors can be used as additional information for therapeutic decisions.

## **1 – INTRODUÇÃO**



## 1 – INTRODUÇÃO

A substituição do epitélio escamoso do esôfago por epitélio colunar especializado com células caliciformes, ou Esôfago de Barrett, é alteração que resulta de refluxo gastroesofágico anormal (SPECHLER e GOYAL, 1996; WEINSTEIN e IPPOLITI, 1996; RIDDELL, 1996; BREMNER e BREMNER, 1997; NANDURKAR e TALLEY, 1999). Estima-se que entre 8 a 20% dos pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta por sintomas de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) tenham Esôfago de Barrett (WINTERS et al., 1987; CAMERON et al., 1990; HIROTA et al., 1999). Estudos recentes demonstram que a incidência do diagnóstico de Esôfago de Barrett, como também a prevalência e gravidade da DRGE estão aumentando no últimos anos (CAMERON et al., 1990; PANOS et al., 1995; PRACH et al., 1997; RANTANEN e SALO, 1999); a despeito da introdução de novos medicamentos e disponibilidade de tratamentos mais eficazes. O aumento da incidência e prevalência pode ser parcialmente explicado por modificações dietéticas, melhoria nas técnicas diagnósticas, utilização rotineira da endoscopia digestiva alta e o reconhecimento de que pequenos segmentos endoscopicamente visíveis de mucosa tipo colunar no esôfago distal ( $< 3$  cm), circunferenciais ou não, com confirmação histológica da presença de metaplasia colunar especializada também representam Esôfago de Barrett (BREMNER e BREMNER, 1997; SPECHLER, 1997a; PRACH et al, 1997; PROVENZALE et al., 1999; MORALES e SAMPLINER, 1999; NANDURKAR e TALLEY, 1999).

A importância quando do diagnóstico de Esôfago de Barrett, se deve ao fato de ser fator de risco primário para o desenvolvimento de adenocarcinoma do esôfago (SCHNELL et al., 1992; SHARMA et al, 1997; CLARK et al., 1997). Estima-se que, em pacientes com Esôfago de Barrett, a incidência de adenocarcinoma do esôfago varia de 1/52 a 1/441 pacientes-ano de seguimento endoscópico e que a chance para desenvolver

adenocarcinoma do esôfago seja de 30 a 125 vezes maior que na população geral (PROVENZALE et al., 1999; BYTZER et al., 1999; OCONNOR et al., 1999). Outro aspecto preocupante; a incidência de adenocarcinoma do esôfago aumentou de 5 a 8 vezes desde 1970 (BLOT et al., 1991; PERA et al., 1993; BLOT et al., 1993; BYTZER et al., 1999) e hoje representa mais da metade dos tumores malignos do esôfago nos Estados Unidos e Europa (SKINNER et al., 1983; ALTORKI et al., 1990; STEIN e SIEWERT, 1993; BLOT, 1994; BREMNER e BREMNER, 1997; NIGRO et al., 1999).

Entretanto, ainda não são completamente entendidas as razões pelas quais somente alguns pacientes com DRGE progridem para metaplasia, displasia e para câncer; e também quais os fatores determinantes do achado de segmentos de metaplasia colunar especializada considerados curtos ( $< 3$  cm) e longos ( $\geq 3$  cm). Portanto, a análise conjunta dos vários fatores potencialmente preditivos da presença e da extensão da lesão metaplásica do esôfago distal, dentre eles os mecanismos responsáveis pela competência da barreira anti-refluxo e do clareamento esofágico, a concentração, composição e tempo de exposição do esôfago distal ao material refluído, o padrão de refluxo gastroesofágico e dados demográficos, com a intenção de determinar quais estão significativamente associados à presença e maior comprimento da condição, pode ajudar a elucidar aspectos fisiopatológicos e auxiliar o médico a escolher atitude terapêutica de maneira individualizada baseado no conhecimento destes fatores.

## **2 - OBJETIVOS**

## **2 - OBJETIVOS**

Os objetivos deste trabalho foram:

1. Identificar fatores fisiopatológicos e demográficos significativamente associados à presença de lesão metaplásica colunar especializada, de qualquer comprimento, da mucosa esofagiana em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico, mediante análise de regressão logística múltipla (análise multivariada).
2. Identificar fatores fisiopatológicos e demográficos significativamente associados à presença de segmentos de lesão metaplásica colunar especializada da mucosa esofagiana maiores ou iguais a 3 cm de comprimento em pacientes portadores de Esôfago de Barrett, mediante análise de regressão logística múltipla (análise multivariada).

### **3 - REVISÃO DA LITERATURA**

## 3 - REVISÃO DA LITERATURA

### 3.1 - Histórico

Em 1950, o cirurgião torácico australiano, Norman Rupert Barrett (1903-1979), em artigo intitulado: “Úlcera Crônica Péptica do Esôfago e ‘Esofagite’ ”; relatou sua experiência e visão pessoal sobre a entidade e revisou a literatura até aquela data (BARRETT, 1950). Barrett, na época cirurgião senior no Hospital St. Thomas em Londres, defendeu enfaticamente que a condição era uma úlcera gástrica crônica em estômago intra-torácico causada por esôfago curto de origem congênita. Apesar de ter-se provado, nos anos subsequentes, que Barrett estava incorreto na sua definição, isto é, que na realidade estas úlceras e a substituição do epitélio escamoso do esôfago por epitélio colunar especializado é condição adquirida e devido a refluxo gastroesofágico anormal, a entidade ainda é conhecida por seu nome, e Esôfago de Barrett é hoje denominação inconfundível desta condição (SPECHLER e GOYAL, 1996; SPECHLER, 1997b; LORD, 1999). Não foi Barrett, entretanto, o primeiro a descrever a presença de úlcera esofágica associada a mucosa colunar. Albers, em 1833, em publicação em língua alemã intitulada “Sobre úlceras perfuradas do esôfago, traquéia e árvore bronquial” (ALBERS, 1833), fez o que se acredita ser o primeiro relato desta condição na literatura moderna (GOLDBLUM e RICE, 1995). Entretanto, credita-se a Tileston, em 1906, o mérito da primeira descrição, quando relatou 44 casos de ulceração distal do esôfago, 3 de sua própria experiência, com especial atenção ao que chamou de “úlceras pépticas do esôfago”, que ele acreditava simular úlcera gástrica crônica ou mucosa gástrica ectópica (TILESTON, 1906). Este artigo foi o primeiro a caracterizar alguns aspectos clínicos e patológicos da condição. Tileston sugere em seu artigo que tais úlceras são devido à “cárdia insuficiente” devido a “baixa tonicidade do esfíncter cárdico” e também sugere que os “relaxamentos rítmicos” da

cárdia observados em animais ruminantes podem ser relevantes. Em uma frase, aquele autor identificou dois dos mecanismos que atualmente acredita-se serem os principais responsáveis por DRGE. Entre a publicação de Tileston em 1906 e a de Barrett em 1950, outros autores relataram casos similares de pacientes com ulceração péptica no esôfago associada a mucosa colunar tipo gástrica (CHEVALIER, 1929; STEWART e HARTFALL, 1929; LYALL, 1937; CHAMBERLIN, 1939; DICK e HURST, 1942). Paralelamente a estes relatos, foi na década de 30, que consequências menos devastadoras da DRGE começaram a ser relatadas. Em 1934 e 1935, a Esofagite Péptica, foi descrita como uma nova entidade clínica, e distinta dos outros tipos de esofagite conhecidas na época (cáustica, sífilítica, tuberculosa, etc.). A descrição ocorreu independentemente na Europa, por Hamperl (HAMPERL, 1934), e na América pelo médico endoscopista novaiorquino Asher Winkelstein (WINKELSTEIN, 1935). Na discussão do artigo de Winkelstein, Chevalier Jackson relatou que também tinha frequentemente observado a mesma condição, e que achava justificado o termo “péptica”, pois o esôfago “também está em área que é inundada intermitentemente por suco gástrico”, e a condição “é usualmente vista no esôfago distal em casos de estômago herniado”. Apesar das claras alusões fisiopatológicas, estes conceitos somente vieram a se firmar quase 15 anos após, com as publicações de outro cirurgião torácico, Phillip Rowland Allison (1908-1974) de Leeds, na Inglaterra, em 1942 (ALLISON et al., 1942), 1946 (ALLISON, 1946), 1948 (ALLISON, 1948) e 1951 (ALLISON, 1951). Nestas publicações, Allison elaborou a possibilidade das ulcerações pépticas do esôfago serem causadas por refluxo gastroesofágico e sua associação a hérnia hiatal; e no famoso artigo de 1951 (ALLISON, 1951), descreveu em detalhes a sua técnica para o tratamento cirúrgico das hérnias hiatais. Allison teve papel essencial na evolução do conceito e do entendimento das úlceras em esôfago distal recoberto por epitélio colunar e da esofagite péptica; e, frequentemente, outro cirurgião torácico inglês de renome em cirurgia do esôfago, Ronald H. Belsey (que trabalhou junto à

Norman Barrett na década de 50), alude que Esôfago de Barrett deveria na realidade ser chamado “Esôfago de Allison” (BELSEY, 1993; BELSEY, 1995).

O artigo com demonstração mais objetiva da associação do epitélio colunar no esôfago a refluxo gastroesofágico e hérnia hiatal viria em 1953 (ALLISON e JOHNSTONE, 1953). Foi também este artigo de Allison que definiu o conceito de que a mucosa colunar ocorria na realidade no esôfago. Apesar destes autores ainda acreditarem na origem congênita da lesão na maioria dos casos, eles sugeriram que a condição poderia representar substituição da mucosa esofágica escamosa por epitélio colunar devido ao refluxo gastroesofágico. Basearam suas conclusões na observação de que as ulcerações ocorriam em estrutura que, diferentemente do estômago, não tinha cobertura peritoneal, frequentemente apresentava ilhas de epitélio escamoso e apresentava glândulas submucosas e *muscularis* própria com características similares ao esôfago. Elegantemente, Allison sugeriu que essas ulcerações fossem chamadas “Úlceras de Barrett” (ALLISON e JOHNSTONE, 1953).

Nenhum artigo até 1950, incluindo o de Barrett, descreveu que o epitélio colunar tinha características intestinais com células caliciformes. Os primeiros autores a mencionarem a presença de células caliciformes no epitélio colunar foram Bosher e Taylor (BOSHER e TAYLOR, 1951), ao descreverem os achados anatomopatológicos do produto de uma esofagectomia, em paciente de 63 anos, portadora de estenose não responsiva ao manejo conservador. Finalmente, em 1957, Barrett concordou que o órgão com epitélio colunar era mesmo o esôfago (BARRETT, 1957). Entretanto, Barrett não mencionou que o epitélio colunar poderia ou deveria ser do tipo intestinal e também não sugeriu comprimento mínimo necessário para que se fizesse o diagnóstico do que ele chamou de “esôfago distal recoberto por epitélio colunar”.

Na tentativa de elucidar os aspectos macroscópicos e microscópicos da junção esofagogástrica, outro cirurgião australiano, John Hayward (HAYWARD, 1961), publicou



artigo no qual elaborou sua opinião pessoal sobre aqueles aspectos da junção esofagogástrica. Hayward introduziu o conceito de que o epitélio dos 2 cm do esôfago distal na junção esofagogástrica, na época comumente chamado de epitélio cárdico (composto por glândulas curtas, somente com células produtoras de muco), e de origem gástrica e provavelmente ectópico ou congênito, deveria em verdade ser chamado epitélio juncional metaplásico e adquirido. Esse epitélio, de origem esofágica, seria devido à exposição da mucosa escamosa ao refluxo do suco gástrico ácido. Neste artigo, amplamente citado na literatura, o autor, entretanto, não se referiu a nenhum estudo ou descreveu experimentos pessoais para embasar suas conclusões.

Adler, em 1963, descreveu a associação do Esôfago de Barrett com hérnia hiatal, úlceras, estenose e câncer do esôfago (ADLER, 1963); claramente sugeriu a etiologia adquirida da condição. No seu artigo, entretanto, o autor mencionou a incapacidade de provar a etiologia adquirida em modelo animal, pois após remover cirurgicamente a mucosa escamosa do cão esta era regenerada novamente por epitélio escamoso. Norman Barrett, como discussante convidado deste artigo apresentado no 42º Encontro Anual da Associação Americana de Cirurgia Torácica, elogiou o trabalho de Adler e pediu desculpas publicamente “por toda a confusão que possa ter criado nos últimos 10 anos”.

No final da década de 60, Cedric Gordon Bremner, então *fellow* de pesquisa na Clínica Mayo e atualmente Professor no Departamento de Cirurgia da Universidade do Sul da Califórnia (U.S.C.), adicionou ao modelo experimental de Adler a condição que faltava para criar o modelo animal para Esôfago de Barrett; ou seja, induziu refluxo gastroesofágico. Seu artigo, publicado em 1970 (BREMNER et al., 1970), foi passo importante para aceitação do conceito que Esôfago de Barrett é condição adquirida e consequente a refluxo gastroesofágico anormal. Bremner demonstrou que, após a remoção cirúrgica do epitélio escamoso do esôfago canino e a indução de refluxo gastroesofágico, a

re-epitelização do segmento esofágico denudado se fazia invariavelmente com epitélio colunar.

Vários estudos clínicos seguiram-se (PEDERSEN et al., 1972; HALVORSEN e SEMB, 1975; NAEF et al., 1975; BORRIE e GOLDWATER, 1976; RADIGAN et al., 1977; MEYER et al., 1979), na tentativa de melhor estudar a condição.

Naef e colaboradores (NAEF et al., 1975), relataram sua experiência com 140 casos de Esôfago de Barrett e 1225 casos de esofagite de refluxo. Observaram o aparecimento do Esôfago de Barrett quando do acompanhamento endoscópico de pacientes com esofagite de refluxo. Foram categóricos ao afirmar que Esôfago de Barrett “é causado por cicatrização progressiva, de baixo para cima, de ulcerações pépticas no epitélio escamoso por metaplasia de mucosa colunar”.

Borrie e Goldwater observaram distribuição bimodal da idade para o diagnóstico de esôfago com epitélio colunar, com picos na infância e idade adulta (BORRIE e GOLDWATER, 1976). Interpretaram o seu achado como indicação da etiologia congênita na infância e adquirida no adulto, onde todos os casos estavam relacionados a hérnia hiatal. Entretanto, a demonstração da ocorrência de esofagite como consequência de refluxo gastroesofágico anormal na criança, assim como no adulto, excluiu a necessidade de se postular a origem congênita da condição (HASSALL, 1997).

### **3.2 – Conceito atual**

Até 1976, as descrições da histologia do “esôfago distal recoberto por epitélio colunar” variaram substancialmente; com autores relatando a entidade com epitélio tipo juncional ou cárdico (HAGE e PEDERSEN, 1972; PEDERSEN et al., 1972) ou colunar tipo fúndico (glândulas com células produtoras de muco e células parietais e principais) (BURGESS et al., 1971). Foi então que Paull e colaboradores (PAULL et al., 1976), descreveram os achados histológicos de biópsias obtidas com controle manométrico em 11

pacientes com metaplasia colunar do esôfago, na tentativa de caracterizar, com dados científicos, que Esôfago de Barrett deva ser definido somente quando do achado de epitélio tipo colunar especializado, com glândulas com células produtoras de muco somente, sem células parietais ou principais, e com a presença de células intestinais caliciformes. Estes autores mostraram que os três tipos de epitélio encontrado (epitélio colunar especializado com células caliciformes, epitélio cárdico tipo juncional e epitélio do tipo fundo gástrico com células parietais ou principais) estavam em regiões diferentes no esôfago. Epitélio colunar especializado com células caliciformes foi sempre achado adjacente ao epitélio escamoso e era também invariavelmente o mais proximal; e epitélio cárdico tipo juncional estava interposto entre epitélio colunar especializado e epitélio tipo fundo gástrico com células parietais e principais e que eventualmente terminava em mucosa gástrica de aspecto normal.

O conceito atual para se fazer diagnóstico de Esôfago de Barrett é a combinação do achado endoscópico de segmento visível de epitélio tipo colunar róseo acima da junção esofagogástrica, de qualquer comprimento, e a demonstração histológica, naquele epitélio, de mucosa colunar com glândulas gástricas com células produtoras de muco somente, sem células parietais ou principais, e com células intestinais tipo caliciformes (RIDDELL, 1996; SPECHLER e GOYAL, 1996; HIROTA et al., 1999). Alguns autores inicialmente sugeriram que Esôfago de Barrett deveria ser definido somente quando do achado de mucosa tipo colunar com comprimento endoscópico maior que 3 cm, mas classicamente têm-se feito a divisão dos segmentos de Esôfago de Barrett em segmentos curtos (< 3 cm) e longos ( $\geq$  3 cm); sugestão e divisão estas arbitrárias, e propostas devido às dificuldades inerentes à determinação endoscópica da localização precisa da junção esofagogástrica (BREMNER e BREMNER, 1997; SPECHLER, 1997b; NANDURKAR e TALLEY, 1999). Entretanto, sabe-se que o potencial para transformação neoplásica existe em segmentos considerados curtos (SCHNELL et al., 1992; CAMERON et al., 1995; CLARK

et al., 1996; CLARK et al., 1997); e que estes devem ser considerados Esôfago de Barrett ao preencherem as condições endoscópicas e histológicas acima citadas (RIDDELL, 1996; ÖBERG et al., 1998a; POLKOWSKI et al., 1999).

### **3.3 – Estudos sobre fisiopatologia da DRGE e Esôfago de Barrett**

Atualmente têm-se disponíveis na prática médica e para pesquisa clínica vários métodos capazes de avaliar objetivamente (qualitativa e quantitativamente) a presença de refluxo gastroesofágico e a gravidade da DRGE. Dentre os mais comumente usados na atualidade estão: a endoscopia digestiva alta, a pHmetria esofágica ambulatorial de 24h, a manometria esofágica estacionária, a radiografia contrastada do esôfago e estômago, a espectrofotometria para dosagem de bilirrubina no material refluído, métodos de aspiração contínua ou obtenção intermitente de amostras de material refluído, entre outros. A evolução histórica, aspectos técnicos e de resultados destes métodos, fogem dos objetivos desta revisão e têm farta literatura embasando e orientando quando da necessidade de sua utilização e também da reproducibilidade de seus resultados quando o controle de qualidade na sua realização é estritamente seguido (JAMIESON et al., 1992; COSTANTINI et al., 1993; KAHNILAS et al., 1994; BREMNER et al., 1995; COSTANTINI e DEMEESTER, 1995; KAHNILAS e QUIGLEY, 1996; KAUER et al., 1995a; QUALITY..., 1999; THE ROLE..., 1999). São apresentados nesta secção publicações que procuraram estudar a fisiopatologia da DRGE e Esôfago de Barrett por métodos objetivos e a associação das complicações da doença a resultados obtidos por estes métodos.

DeMeester e colaboradores (DEMEESTER et al., 1976), em análise de 100 pacientes com DRGE, introduziram o conceito de que o padrão de refluxo gastroesofágico (Ortostático, Supino ou Biposicional) como demonstrado por pHmetria esofágica ambulatorial de 24h, têm importância na patogenia e gravidade da esofagite.

Demonstraram prevalência crescente de esofagite na dependência do padrão de refluxo; ortostático (14%), supino (52%) ou biposicional (67%). Neste estudo a pressão do esfíncter esofágico inferior (EEI) determinado por manometria estacionária não foi diferente entre os pacientes na dependência do padrão de refluxo. A importância do padrão de refluxo na patogênese de lesão erosiva e outras complicações foi subsequentemente confirmada na literatura por outros autores (SARASWAT et al., 1994; EL SERAG e SONNENBERG, 1997; FEIN et al., 1997; CAMPOS et al., 1999a).

Johnson e colaboradores (JOHNSON et al., 1978), fizeram uso da pHmetria esofágica ambulatorial de 24h para correlacionar o grau de exposição ácida em 100 pacientes com a resposta inflamatória do epitélio escamoso do esôfago medida por alongamento papilar, em biópsias obtidas do esôfago distal por endoscopia digestiva alta. Demonstraram correlação estatisticamente significativa entre o escore composto ( $r=0,294$ ;  $p<0,05$ ) e a porcentagem de tempo total de exposição do esôfago distal ao  $\text{pH} < 4$  ( $r=0,275$ ;  $p<0,05$ ) com a resposta inflamatória do epitélio escamoso. A presença de hérnia hiatal e pressão baixa do EEI também foram associadas a maior resposta inflamatória do epitélio escamoso do esôfago. Não houve menção à Esôfago de Barrett neste artigo, mas foi demonstrada a associação dos padrões de refluxo e da competência do EEI à maior resposta inflamatória do epitélio escamoso.

Little e colaboradores (LITTLE et al., 1980) estudaram 50 pacientes com DRGE comprovada por pHmetria esofágica ambulatorial de 24h divididos em dois grupos; 26 com esofagite endoscópica e 24 sem ela. Sugeriram que a presença de esofagite é relacionada com a duração do tempo de contato dos episódios isolados de refluxo com a mucosa esofagiana, mas não associada com a porcentagem total do tempo de contato. Isto é, pacientes com esofagite comparados aos sem esofagite tiveram tempo percentual total de exposição ao  $\text{pH} < 4$  estatisticamente similar, mas o número de episódios isolados e número de episódios  $>$  que 5 minutos foi significativamente maior nos pacientes com

esofagite ( $p < 0,001$ ). Outro fator associado à presença de esofagite neste estudo foi o padrão de refluxo gastroesofágico. Sessenta e dois por cento dos pacientes com refluxo biposicional apresentaram lesão mucosa endoscópica, comparados a somente 38% dos pacientes com refluxo supino e 20% dos com refluxo ortostático.

Iascone e colaboradores (IASCONE et al., 1983) foram os primeiros a relataram a quantificação objetiva da exposição ácida ao esôfago distal por pHmetria esofágica ambulatorial de 24h em pacientes com Esôfago de Barrett. Também descreveram os achados manométricos dos 22 pacientes estudados, comparados a 31 pacientes com esofagite e 33 voluntários normais. Relataram que pacientes com Esôfago de Barrett eram de faixa etária maior comparado aos pacientes com esofagite (41-70 anos vs. 31-40 anos respectivamente), que os pacientes com Esôfago de Barrett tiveram menor pressão manométrica do EEI ( $p < 0,05$ ), mas com comprimento manométrico similar. Relataram também maior porcentagem de tempo total de exposição do esôfago distal ao  $\text{pH} < 4$ , maior número de episódios  $> 5$  min e maior número de episódios de refluxo na posição supina ( $p < 0,05$ ) nos pacientes com Esôfago de Barrett quando comparados a pacientes com esofagite e controles. Foi realizado, neste estudo, uma regressão logística linear em 17 pacientes para se determinar qual variável tinha associação com o comprimento do Esôfago de Barrett. Nove variáveis foram testadas separadamente: idade, tempo de duração de sintomas, pressão e comprimento do EEI, porcentagem de tempo total de exposição do esôfago distal ao  $\text{pH} < 4$  na posição supina e ortostática, número de episódios de refluxo  $> 5$  min e duração do episódio de refluxo mais longo. Pressão do EEI ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,05$ ) e número de episódios maiores que 5 min ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ) tiveram relação linear estatisticamente significativa com o comprimento da mucosa colunar. Este estudo reforçou o conceito que Esôfago de Barrett deve ser considerado estágio avançado da esofagite de refluxo ao invés de uma condição independente.

DeMeester e colaboradores (DEMEESTER et al., 1990) relataram a experiência com 76 pacientes com Esôfago de Barrett, todos com mais de 3 cm de comprimento e 29 com diagnóstico de malignidade associada. Dos 47 pacientes sem complicação maligna, 41 completaram testes de função esofágica. Demonstraram a presença de EEI mecanicamente incompetente em 93% dos casos e alterações manométricas no corpo esofágico distal em 83% dos pacientes. A pHmetria esofágica ambulatorial demonstrou exposição anormal do esôfago distal ao refluxo ácido em 93% dos 41 pacientes estudados. Não houve demonstração de grupo controle neste estudo, cujo enfoque principal foi o resultado do tratamento cirúrgico.

Qualman e colaboradores (QUALMAN et al., 1990) analisaram 66 casos de pacientes com diagnóstico de metaplasia esofágica por epitélio colunar com ou sem células caliciformes em várias idades. Demonstraram que a tanto prevalência de células caliciformes no epitélio colunar (50% em pacientes pediátricos e 84% na população adulta) quanto o número absoluto (25 ou menos células caliciformes por milímetro quadrado de epitélio colunar na população pediátrica e uma média de 57 células caliciformes por milímetro quadrado de epitélio colunar na população entre as idades de 41 a 80 anos) aumentaram em correlação com a idade do paciente; e que casos de adenocarcinoma foram restritos à população adulta. Concluíram que a presença de metaplasia colunar especializada é relacionada à idade do paciente e provavelmente ligada à persistência do fator etiológico.

Cameron e Lomboy, em 1992, avaliaram os dados demográficos e endoscópicos de 377 pacientes com Esôfago de Barrett maior ou igual a 3 cm (CAMERON e LOMBOY, 1992). Demonstram que a prevalência do Esôfago de Barrett aumentou com a idade, que metade da prevalência máxima foi atingida na idade de 40 anos e que estabilizou-se na sétima década. Neste estudo foi relatado seguimento longitudinal médio de 7,3 anos em 21 pacientes com segmentos longos de Esôfago de Barrett. Não se observou alteração no

comprimento do epitélio colunar nestes pacientes já com segmentos longos (Comprimento inicial médio, 8,29 +/- 0,85 cm; comprimento médio final, 8,33 +/- 0,77 cm).

Bremner e colaboradores (BREMNER et al., 1992), introduziram o conceito que a prevalência de lesão da mucosa esofágica (esofagite erosiva e Esôfago de Barrett com mais de 3 cm) é dependente da concentração do refluxo ácido. Demonstraram, mediante análise de regressão logística linear realizada em intervalos específicos de pH, que a maior prevalência de lesão da mucosa esofágica ocorreu no grupo de pacientes com exposição esofágica anormal ao refluxo ácido com pH entre 0 e 2 ( $p < 0,0001$ ). Não houve subdivisão do grupo com lesão da mucosa esofágica entre os com esofagite erosiva e Esôfago de Barrett para análise mais detalhada dos dados. Também demonstraram maior prevalência de EEI estruturalmente incompetente nos pacientes com lesão mucosa comparados aos sem lesão (74% vs. 41% -  $p < 0,001$ ).

Mason e Bremner, em 1993, demonstraram, em pacientes com segmentos de Esôfago de Barrett maiores que 5 cm, que houve progressiva deterioração da motilidade esofágica distal com maiores segmentos de metaplasia colunar especializada (MASON E BREMNER, 1993). Tanto a amplitude como a duração das contrações foram menores no grupo de pacientes com Esôfago de Barrett maior que 5 cm comparados aos grupo com segmentos menores que 5 cm ( $p < 0,01$ ). Não houve diferença na frequência de contrações simultâneas na dependência do comprimento do epitélio metaplásico.

A relação entre as características mecânicas do EEI, exposição esofágica ácida e ácida/alcalina e refluxo duodenogástrico com prevalência e gravidade de lesão a mucosa esofágica foi estudada por Stein e colaboradores (STEIN et al., 1992). Esôfago de Barrett neste estudo foi caracterizado quando o epitélio colunar era maior que 3 cm. Foram estudados 205 pacientes com DRGE comprovada por pHmetria esofágica ambulatorial de 24h. Vinte e oito pacientes tinham Esôfago de Barrett. Foi demonstrado, mediante análise univariada dos dados, maior prevalência de lesão mucosa quando havia incompetência do



EEI e exposição anormal ao refluxo ácido/alcalino combinado determinado por pHmetria esofágica de 24h.

Apesar de o efeito tóxico dos ácidos biliares na mucosa esofágica ser um fato demonstrado clínica e experimentalmente (BATESON et al., 1981; HARMON et al., 1981; HOPWOOD et al., 1981; LILLEMÖE et al., 1982), evidência definitiva do seu efeito em humanos com estômago não operado eram, até 1994, somente circunstanciais, mediante documentação de episódios de refluxo gastroesofágico com pH alcalino. Foi então em que Stein e colaboradores (STEIN et al., 1994) demonstraram, utilizando aspiração esofágica ambulatorial e pHmetria esofágica ambulatorial de 24h, que a concentração de ácidos biliares de material refluído para o esôfago foi maior em pacientes com Esôfago de Barrett (> 3cm) e estenose quando comparados a pacientes sem Esôfago de Barrett. Também demonstraram que ocorreu maior refluxo de ácidos biliares na posição supina. No ano seguinte Kauer e colaboradores (KAUER et al., 1995a) confirmaram a possibilidade de se medir a presença de suco duodenal no material refluído mediante a detecção da concentração de bilirrubina por um espectrofotômetro de fibra óptica. Demonstraram que a exposição do esôfago distal ao suco duodenal foi maior em um grupo de 12 pacientes com Esôfago de Barrett quando comparados a pacientes com esofagite erosiva somente e controles, e que o refluxo do conteúdo duodenal para o esôfago poderia ocorrer quando o pH esofágico ainda estivesse em valores normais. Desde então, a demonstração da ação tóxica e sinérgica do conteúdo duodenal quando refluído para o esôfago em conjunto com suco gástrico ácido, e maior ocorrência em pacientes com Esôfago de Barrett, tem sido demonstrado repetidamente na literatura (VAEZI et al., 1995; KAUER et al., 1995b; KAUER et al., 1997; NEHRA et al., 1998; NEHRA et al., 1999). Entretanto, os dois métodos disponíveis para estudar refluxo de conteúdo duodenal para o esôfago, ou seja, a aspiração esofágica intermitente e o espectrofotômetro para bilirrubina, são utilizados somente em protocolos de estudo, pois pendem liberação para o seu uso de

rotina como método complementar na avaliação de pacientes com DRGE nos Estados Unidos.

Alguns estudos longitudinais tentaram estudar os fatores preditivos associados com falha no tratamento médico da DRGE, à necessidade de terapia medicamentosa a longo prazo e/ou progressão da doença. Kuster e colaboradores (KUSTER et al., 1994) demonstraram, mediante análise multivariada, que houve necessidade de terapia continuada de um grupo inicial de 132 pacientes com DRGE (somente um com Esôfago de Barrett), após seguimento médio de 6 anos, quando determinada, na avaliação inicial, pressão baixa do EEI ( $p < 0,001$ ), presença de refluxo à radiologia ( $p = 0,028$ ) e presença de esofagite erosiva na endoscopia inicial ( $p = 0,031$ ). Não foi avaliado neste estudo o papel da hérnia hiatal, e pHmetria esofágica ambulatorial de 24h só foi utilizada em 20 pacientes. Monnier e colaboradores (MONNIER et al., 1995) demonstraram em seguimento longitudinal mediano de 3 anos de 1.022 pacientes com esofagite erosiva, o aparecimento de epitélio colunar especializado durante o processo de tratamento medicamentoso em 18% destes pacientes. Costantini e colaboradores (COSTANTINI et al., 1996) demonstraram a necessidade de terapia medicamentosa continuada em pacientes com DRGE quando da determinação de EEI estruturalmente incompetente. Noventa e três por cento dos pacientes com DRGE e EEI estruturalmente incompetente necessitaram de terapia medicamentosa a longo prazo.

Cadiot e colaboradores (CADIOT et al., 1997) objetivaram definir o papel de vários parâmetros fisiopatológicos na esofagite de refluxo estudando 87 pacientes mediante análise multivariada. Excluíram de seu estudo pacientes com Esôfago de Barrett, úlcera ou estenose. Os parâmetros estudados incluíram idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), presença de hérnia hiatal, dados da pHmetria esofágica ambulatorial de 24h, dados de manometria esofágica estacionária, estudo do esvaziamento gástrico com radioisótopos e secreção ácida gástrica. Determinaram que o número de episódios de

refluxo > 5 minutos, denotando clareamento inadequado do esôfago distal (razão de chance - 6,86;  $p < 0,001$ ), a pressão basal do EEI (razão de chance - 6,32;  $p < 0,001$ ) e o pico da secreção ácida gástrica (razão de chance - 4,50;  $p < 0,009$ ), foram fatores preditivos significativamente associados à presença de esofagite erosiva.

Patti e colaboradores (PATTI et al., 1996) demonstraram, mediante análise univariada dos dados obtidos de 95 pacientes com DRGE comprovada por pHmetria esofágica ambulatorial de 24h, correlação entre o maior comprimento da hérnia hiatal em centímetros e a competência do EEI (pressão e comprimento do EEI menores quanto maior a hérnia hiatal,  $p < 0,05$ ), menor amplitude de contração do esôfago distal ( $p < 0,005$ ), maior exposição ácida ao esôfago como determinado por pHmetria esofágica ambulatorial de 24h ( $p < 0,05$ ) e também com o grau de lesão à mucosa esofagiana determinado à endoscopia digestiva alta.

Vários autores demonstraram a importância do diagnóstico de segmentos curtos de metaplasia colunar especializada no esôfago distal, devido a sua associação com DRGE, displasia e câncer (SCHNELL et al., 1992; WESTON et al., 1996; WESTON et al., 1997a; NANDURKAR et al., 1997) .

Clark e colaboradores (CLARK et al., 1997), em análise de 211 pacientes com DRGE comprovada por pHmetria esofágica ambulatorial de 24h, demonstraram que pacientes com Esôfago de Barrett (n=70) tinham maior exposição ao refluxo ácido, maior prevalência de EEI mecanicamente incompetente e menor amplitude média de contração no esôfago distal quando comparados a pacientes sem Esôfago de Barrett e controles. Também demonstraram que as características fisiológicas dos pacientes com segmentos curtos ( $< 3$  cm) de Esôfago de Barrett (n=33) são intermediárias entre pacientes com DRGE e sem Esôfago de Barrett (n=171) e com Esôfago de Barrett  $>$  que 3 cm (n=37). A prevalência de displasia de baixo e alto grau foi independente do comprimento do segmento de metaplasia colunar especializada.

Loughney e colaboradores (LOUGHNEY et al., 1998) confirmaram os resultados do estudo anteriormente citado e adicionaram dados demográficos para comparação entre pacientes com segmentos curtos de Esôfago de Barrett (SCEB) (n=22), segmentos longos de Esôfago de Barrett (SLEB) (n=18) e grupo controle sem Esôfago de Barrett. Houve mais pacientes do sexo masculino com Esôfago de Barrett, e estes também tiveram idade maior quando comparados a pacientes sem Esôfago de Barrett. Os pacientes com SLEB apresentaram características manométricas do EEI e esôfago distal com valores inferiores e de exposição ácida do esôfago distal com valores superiores comparados aos pacientes com SCEB e estes ao grupo controle.

Eisen e colaboradores (EISEN et al., 1997) demonstraram em análise de 79 pacientes com Esôfago de Barrett comparados a 180 sem, que pacientes com Esôfago de Barrett relataram idade de início dos sintomas mais precoce do que pacientes sem Esôfago de Barrett (35,3 anos vs. 43,7 anos,  $p<0,05$ ) e que a duração dos sintomas de DRGE também era maior em pacientes com Esôfago de Barrett (16,3 anos vs. 11,8 anos,  $p<0,05$ ). Neste estudo, cada caso de Esôfago de Barrett foi individualmente comparado a um paciente controle com DRGE e sem Esôfago de Barrett, com idades similares e mesmo sexo.

Salminen e colaboradores (SALMINEN et al., 1999) estudaram a exposição do esôfago ao refluxo ácido em pacientes com Esôfago de Barrett (n=24) comparados a pacientes com esofagite erosiva (n=19). Demonstraram que nos pacientes com Esôfago de Barrett o tempo percentual total de  $\text{pH} < 4$  e o número de episódios de refluxo  $> 5$  minutos foram maiores que nos pacientes com esofagite ( $p<0,01$ ). Também, nos pacientes com Esôfago de Barrett, a exposição ácida foi mais frequente em intervalos de pH mais baixos (0-1, 1-2, 2-3 e 3-4) ( $p<0,01$ ). Não houve diferença na pressão do EEI entre os grupos com e sem Esôfago de Barrett (11,0 vs 11,9 mmHg).

Öberg e colaboradores (ÖBERG et al., 1999), em estudo de 556 pacientes com sintomas sugestivos de DRGE, demonstraram que o comprimento da metaplasia colunar no esôfago distal correlacionou-se diretamente com o grau de exposição ácida ao esôfago ( $r = 0.711$ ;  $p < 0,001$ ) e inversamente com a pressão ( $r = 0,351$ ;  $p < 0,001$ ) e o comprimento ( $r = 0,259$ ;  $p = 0,002$ ) do EEI. Observação importante foi que metaplasia colunar especializada foi sempre detectada na porção proximal do segmento de mucosa colunar tipo cárdica e que sua prevalência na porção distal dos segmentos de mucosa colunar tipo cárdica variou na dependência do comprimento destes segmentos (presente em 50% nos pacientes com SCEB e 60% nos pacientes com SLEB). Também demonstraram que pacientes com SLEB ( $\geq 3\text{cm}$ ) apresentaram sintomas de DGRE de maior duração quando comparados a pacientes com SCEB ( $p = 0,048$ ) e estes quando comparados a pacientes sem Esôfago de Barrett ( $p = 0,01$ ).

Campos e colaboradores (CAMPOS et al., 1999a) demonstraram, mediante análise multivariada em 401 pacientes com DRGE comprovada por pHmetria esofágica ambulatorial de 24h, que a prevalência de lesão mucosa (esofagite erosiva e Esôfago de Barrett) foi significativamente associada a 5 fatores, a saber: número anormal de episódios de refluxo (razão de chance = 4,0; intervalo de confiança de 95% = 2,1 – 7,8;  $p = 0,001$ ), padrão de refluxo na pHmetria esofágica ambulatorial de 24h (razão de chance = 1,8; intervalo de confiança de 95% = 1,5 – 2,5;  $p = 0,001$ ), presença de hérnia hiatal (razão de chance = 2,3; intervalo de confiança de 95% = 1,4 – 3,9;  $p = 0,001$ ), pressão anormal do EEI (razão de chance = 2,1; intervalo de confiança de 95% = 1,3 – 3,5;  $p = 0,002$ ) e número anormal de episódios de refluxo  $> 5$  minutos (razão de chance = 2,1; intervalo de confiança de 95% = 1,3 – 3,5;  $p = 0,001$ ). Este estudo foi resultado preliminar publicado da série agora apresentada nesta tese, e teve como foco principal a influência do padrão do refluxo gastroesofágico na fisiopatologia de lesão mucosa. Não houve avaliação específica da influência independente dos vários fatores estudados no grupo de pacientes com

Esôfago de Barret, isoladamente. Foi demonstrado mediante análise univariada que havia maior prevalência de segmentos longos de Esôfago de Barrett ( $\geq 3\text{cm}$ ) em pacientes com refluxo biposicional, comparado aos outros padrões de refluxo ( $p=0,03$ ).

Em estudo recentemente publicado, Cameron (CAMERON, 1999) avaliou a associação de hérnia hiatal com Esôfago de Barrett. Demonstrou que o comprimento axial e a prevalência de hérnia hiatal é significativamente maior em pacientes com SLEB (44/46 - 96%) quando comparados a pacientes com SCEB (13/18 - 72%) ( $p<0,001$ ), e controles com esofagite (22/31 - 71%) ( $p<0,001$ ). O autor demonstrou que pacientes com Esôfago de Barrett eram mais frequentemente do sexo masculino e tinham idade similar, quando comparados aos pacientes sem Esôfago de Barrett. Obesidade, medida pelo índice de massa corporal, também não foi fator associado à presença de metaplasia colunar especializada. Conclui que hérnia hiatal é provavelmente um dos fatores etiológicos no desenvolvimento do Esôfago de Barrett; pois pacientes com Esôfago de Barrett apresentaram maior prevalência de hérnia hiatal e também estas eram de maior tamanho. Em combinação com outros fatores, incluindo EEI com baixa pressão, tendem a ter refluxo mais grave e são mais propensos à substituição do epitélio escamoso lesado por epitélio colunar metaplásico.

Mais recentemente, vários grupos de pesquisadores têm apresentado resultados de estudos de biologia molecular, na tentativa de definir marcadores biológicos que possam ajudar a definir o melhor tratamento e prognóstico do Esôfago de Barrett quando estabelecido (PROVENZALE et al., 1999; MORALES e SAMPLINER 1999; BARRETT et al., 1999; KUBBA et al., 1999; RIOUX et al., 1999; TORRES et al., 1999; WEINSTEIN, 1999). Esses métodos ainda não estão disponível para o trabalho clínico diário.

Dos inúmeros estudos disponíveis na literatura, vários identificaram diferentes fatores fisiopatológicos e demográficos associados à presença de metaplasia colunar

especializada no esôfago distal. Entretanto, nenhum estudo reuniu um grupo de pacientes suficientemente grande e aplicou o método de regressão logística múltipla para determinar quais dos fatores têm ação significativamente preditiva da presença e extensão de metaplasia colunar especializada no esôfago distal.

## **4 - PACIENTES E MÉTODO**



## **4 - PACIENTES E MÉTODO**

A população estudada consistiu de 502 pacientes consecutivos com exposição anormal do esôfago distal ao refluxo ácido definido por Escore Composto > 14,76, obtido em pHmetria esofágica ambulatorial de 24h (JOHNSON e DEMEESTER, 1986; JAMIESON et al., 1992), que tiveram avaliação completa no Laboratório de Estudos de Doenças do Esôfago do Departamento de Cirurgia da U.S.C. em Los Angeles, no período de Agosto de 1991 a Fevereiro de 1999. Foram excluídos do estudo pacientes com operações prévias no estômago ou esôfago, ou com distúrbios nominais da motilidade esofagiana, isto é, acalasia, esôfago em quebra-nozes, espasmo esofageano difuso e esfíncter inferior do esôfago hipertensivo, e com diagnóstico de displasia de alto grau em epitélio colunar especializado ou adenocarcinoma.

Todos os pacientes desta série foram submetidos a rotina de avaliação que incluiu:

1. Coleta de dados demográficos como sexo, idade, peso, altura e duração estimada dos sintomas de refluxo gastroesofágico,
2. pHmetria esofágica ambulatorial de 24h,
3. Manometria estacionária do esfíncter esofágico inferior e do corpo esofágico,
4. Endoscopia digestiva alta com biópsias do esôfago distal e junção esofagogástrica,
5. Cine-radiografia com contraste baritado do esôfago e estômago.

A metodologia e definições para cada parte da rotina de avaliação é detalhada a seguir:

### **4.1 - Coleta de dados demográficos:**

A coleta de dados demográficos e avaliação da duração dos sintomas de refluxo foi realizada, utilizando-se questionário padronizado, pela enfermeira chefe do Laboratório de Estudos de Doenças do Esôfago do Departamento de Cirurgia da U.S.C. em Los Angeles.

Foram caracterizados como sintomas de refluxo gastroesofágico: pirose, regurgitação e disfagia. Sintomas atípicos de refluxo gastroesofágico não foram considerados para efeito deste estudo. Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado no paciente do sexo masculino mediante divisão do peso (em kilogramas) pelo quadrado da altura (em metros), e na mulher mediante divisão do peso (em kilogramas) pela altura (em metros) elevada a potência de 1,5.

#### **4.2 - pHmetria esofágica ambulatorial de 24h**

A pHmetria esofágica ambulatorial de 24h foi realizada utilizando-se eletrodo de pH de vidro com referência interna (Ingold, Urdorf, Suíça), conectado a unidade armazenadora de dados (Digitrapper Mark II Gold ou MkIII – Medtronic Synectics Medical, Minneapolis, E.U.A.). O eletrodo era introduzido por uma das narinas, após anestesia local com cetacaína spray e geléia, sendo posicionado 5 cm acima do bordo superior do esfíncter esofágico inferior (EEI) como determinado por manometria esofágica estacionária. Previamente a introdução do eletrodo, este era calibrado em solução padrão de pH 1,0 e 7,0 (pré-calibração); o mesmo ocorrendo após o final do exame (pós-calibração). A pHmetria esofágica ambulatorial de 24h era repetida ou desconsiderada se os resultados da pós-calibração fossem diferentes em mais de 0,2 pontos tanto para a calibração ácida (pH 1,0) quanto para a básica (pH 7,0). Os pacientes eram instruídos a manter jejum completo no período de 6 horas antes de iniciar o exame. Inibidores da bomba de próton eram descontinuados por 14 dias antes do exame; bloqueadores dos receptores  $H_2$ , agentes procinéticos, antieméticos e antiespasmódicos por 5 dias e antiácidos comuns 24 horas antes do início do exame. Não era permitida a ingestão dos medicamentos acima mencionados durante a realização do exame. Durante o estudo os pacientes eram instruídos a seguir sua rotina diária em nível ambulatorial, com os seguintes cuidados: a) somente alimentar-se seguindo lista de alimentos previamente

fornecida, b) ter no máximo 3 refeições no período de 24 horas, com intervalo de no mínimo 4 horas entre as refeições, c) permanecer em pé ou sentado durante todo o dia, somente assumindo a posição supina quando recolher-se para dormir à noite, d) Dormir em posição supina sem elevar a cabeceira da cama e utilizar somente um travesseiro e e) anotar em folha fornecida todos os eventos (refeições, sintomas, mudança de posição) durante o período de exame. Os dados coletados pela unidade armazenadora eram transferidos para um computador e analisados pelo programa EsopHogram Versões 5.42 e 5.70C2 (Gastrosoft - Medtronic Synectics Medical, Minneapolis, E.U.A.). O limite superior da normalidade para exposição do esôfago distal ao refluxo ácido, em cada período e posição, foi definido como o percentil 95 de valores obtidos em voluntários assintomáticos estudados na mesma instituição e seguindo a mesma rotina durante a realização da pHmetria esofágica ambulatorial de 24h (JAMIESON et al., 1992; MASON et al., 1998); e que foram:

1. Porcentagem do tempo total do exame com pH esofágico  $< 4$  (porcentagem tempo total pH  $< 4$ ): 4,4.
2. Porcentagem do tempo do exame na posição ortostática com pH esofágico  $< 4$ : 8,4.
3. Porcentagem do tempo do exame na posição supina com pH esofágico  $< 4$ : 3,2.
4. Porcentagem do tempo do exame no período pós-prandial com pH esofágico  $< 4$  – definido como o período de 2 horas após as refeições: 8,4.
5. Número total de episódios de refluxo (definidos quando queda do pH abaixo de 4) durante o período do exame (Número de episódios de refluxo): 47
6. Número total de episódios de refluxo com duração maior que 5 minutos durante o período do exame (Número de episódios de refluxo  $> 5$  min): 3

7. Episódio de refluxo de maior duração (tempo em minutos contados quando da queda do pH abaixo de 4 até o retorno do pH a 4) (Episódio de refluxo mais longo): 19,8 minutos.

O padrão de refluxo gastroesofágico, baseado na porcentagem de tempo que o pH esofágico esteve abaixo de 4 em cada período e posição, foi definido de acordo a critérios pré-estabelecidos (MASON et al., 1998; CAMPOS et al., 1999a), como mostrado a seguir:

1. Padrão de refluxo “pós-prandial” (refluxo pós-prandial): Pacientes com porcentagem de tempo anormal de exposição do esôfago distal ao pH < 4 no período de 2 horas após as refeições (>8,4%), mas ainda com porcentagem normal de tempo do pH esofágico < 4 nas posições ortostática e supina,
2. Padrão de refluxo “ortostático” (refluxo ortostático): Pacientes com porcentagem de tempo anormal de exposição do esôfago distal ao pH < 4 somente na posição ortostática (>8,4%), a despeito de ter sido normal ou anormal a porcentagem de tempo de exposição do esôfago distal ao pH < 4 no período de 2 horas após as refeições,
3. Padrão de refluxo “supino” (refluxo supino): Pacientes com porcentagem de tempo anormal de exposição do esôfago distal ao pH < 4 somente na posição supina (>3,4%), e
4. Padrão de refluxo “biposicional” (refluxo biposicional): Pacientes com porcentagem de tempo anormal de exposição do esôfago distal ao pH < 4 nas posições ortostática e supina.

### **4.3 - Manometria estacionária do esfíncter esofágico inferior (EEI) e do corpo esofágico**

A manometria estacionária do EEI e do corpo esofágico foi realizada utilizando um cateter constituído por 8 tubos de perfusão de polivinil agrupados, com uma abertura

central, 5 aberturas laterais de 0,8 mm cada, distantes entre si 5 cm e orientadas radialmente a 120 graus uma da outra; e três aberturas adicionais, também de 0,8 mm cada posicionadas ao nível da segunda abertura e dispostas radialmente a cada 45 graus (Arndorfer Medical Specialties, Greendale, WI, E.U.A.). Durante o exame, os tubos do cateter eram perfundidos constantemente com água destilada estéril por meio de bomba de infusão pneumo-hidráulica de baixa complacência (Arndorfer Medical Specialties, Greendale, WI, E.U.A.), num índice de 0,6 mL/minuto (ARNDORFER et al., 1977). Cada tubo era conectado a transdutor externo de pressão posicionados na altura da linha axilar média e conectados a polígrafo de 8 canais (PC Polygraf HR - Medtronic Synectics Medical, Minneapolis, E.U.A.) o qual transmitia os dados obtidos durante o exame manométrico para o programa de computador Polygram Versões 5.6 e 6.40 Upper GI Edition (Gastrosoft - Medtronic Synectics Medical, Minneapolis, E.U.A.), onde todos os traçados foram armazenados para posterior análise. Os pacientes eram instruídos a manter jejum completo no período de 6 horas antes de iniciar o exame. O cateter era introduzido por uma das narinas, após anestesia local com cetacaína spray e geléia, e todas as aberturas para medida de pressão (sensores) foram inicialmente posicionadas no estômago. O método utilizado para avaliação do EEI foi o de tração estacionária, ou seja, o cateter era tracionado 1 cm por estação, manualmente e em intervalos de no mínimo 20 segundos, de maneira que todos os cinco sensores passavam pelo EEI para a medida de pressão e, conseqüentemente, do seu comprimento. A linha de base de pressão era estabelecida com todos os sensores localizados no estômago. A pressão do EEI foi medida no ponto de inversão respiratória, o bordo inferior do EEI era determinado quando o traçado de pressão permanecia acima da linha de base em no mínimo 2 mmHg e o bordo superior do EEI determinado quando o traçado assumia a linha de base do esôfago. A pressão de repouso, o comprimento total e o abdominal foram calculados pela média dos valores dos 5 traçados obtidos na tração estacionária. Definiu-se a pressão, comprimento

total e comprimento abdominal do EEI como anormais quando abaixo de 6 mmHg, 2 cm ou 1 cm respectivamente. Os valores citados representam o limite inferior da normalidade para competência do EEI, como foi definido a partir de valores obtidos em voluntários assintomáticos estudados pelo mesmo grupo e seguindo a mesma rotina de realização da manometria estacionária (ZANINOTTO et al., 1988). EEI estruturalmente incompetente foi considerado quando a pressão, ou o comprimento total, ou o comprimento abdominal era anormal, ou qualquer combinação destes. A manometria do corpo esofágico foi realizada posicionando-se os sensores do cateter no corpo esofágico com o sensor proximal 1 cm abaixo do bordo inferior do esfíncter esofágico superior determinado manometricamente. Um total de 10 deglutições de 10 mL de água destilada com intervalo de 20 segundos entre elas foi analisado. Definiu-se a motilidade do corpo esofágico como anormal quando a amplitude média nos 2 níveis distais (IV e V), das 10 peristalses analisadas estava abaixo do percentil 5 de valores obtidos em 136 voluntários normais, na mesma instituição e seguindo a mesma técnica (COSTANTINI e DEMEESTER, 1995). O percentil 5 dos valores obtidos para a amplitude média das contrações foram, no Nível IV: 38 mmHg e no Nível V: 36 mmHg.

#### **4.4 - Endoscopia digestiva alta, biópsias e histologia**

O exame de endoscopia digestiva alta foi realizado seguindo protocolo pré-estabelecido e rotina do Serviço de Cirurgia Torácica, do Esôfago e Estômago e do Laboratório de Estudos de Doenças do Esôfago do Departamento de Cirurgia da U.S.C. Os exames foram realizados com o paciente em jejum absoluto de 6 horas previamente ao exame. Foi utilizada anestesia local da orofaringe com cetacaína spray e sedação consciente com benzodiazepínicos de ação curta e meperidina em todos os pacientes, com as doses ajustadas às necessidades individuais. Os endoscópios utilizados foram videoendoscópios marca Olympus (Olympus America, Melville, NY, E.U.A.). A junção

esofagogástrica foi definida pela identificação da extensão proximal das pregas rugosas gástricas. A junção escamocolunar foi identificada quando da mudança de epitélio tipo colunar róseo para mucosa escamosa branca perolada. Hérnia hiatal foi diagnosticada quando, na endoscopia, a junção esofagogástrica estava localizada 2 cm ou mais proximalmente ao pinçamento diafragmático. Esofagite erosiva endoscópica foi definida quando havia erosões lineares ou confluentes no esôfago distal. Esôfago de Barrett foi definido quando foi identificado endoscopicamente epitélio do tipo colunar no esôfago tubular acima da junção esofagogástrica de qualquer extensão e com a confirmação histológica da presença de metaplasia colunar especializada com células caliciformes. Segmento curto de Esôfago de Barrett (SCEB) foi definido quando o comprimento endoscópico do epitélio tipo colunar era menor de que 3 cm e segmento longo de Esôfago de Barrett (SLEB) quando este media 3 cm ou mais.

Quatro biópsias de rotina foram obtidas da junção escamocolunar. Quando detectado endoscopicamente epitélio tipo colunar acima da junção esofagogástrica eram obtidas biópsias do esôfago em 4 quadrantes a cada 2 cm da junção esofagogástrica até 2 cm acima da junção escamocolunar. As amostras obtidas eram fixadas em solução de formalina tamponada a 10%, preparadas em blocos de parafina, seccionadas e preparadas para análise histológica seguindo rotina do Departamento de Patologia da U.S.C. O tipo de epitélio era avaliado após se corar o espécimen histológico com hematoxilina e eosina e seletivamente, em casos duvidosos para a presença de metaplasia especializada, com Azul de Alcian em pH de 2,5. Epitélio colunar tipo cárdico com inflamação (cardite) foi definido quando o achado histológico foi de mucosa colunar tipo cárdica (epitélio colunar com glândulas compostas somente por células produtoras de muco e sem células parietais ou principais) com presença de eosinófilos ou neutrófilos infiltrando a lâmina própria e hiperplasia das células mucosas em região foveolar. Metaplasia colunar especializada foi identificada pela presença de células caliciformes bem definidas em epitélio colunar

glandular com ausência de células principais e parietais de biópsias obtidas do esôfago. Displasia de baixo grau foi considerada quando foram identificadas anormalidades citológicas e estruturais sugestivas de transformação neoplásica, em áreas não adjacentes a erosões ou ulcerações e distinguíveis de alterações reativas e regenerativas, como alargamento, hipercromia, pleomorfismo e contornos nucleares irregulares, com ou sem estratificação nuclear (RIDDELL, 1996; ÖBERG et al., 1997). Todas as biópsias com epitélio colunar presente foram revisadas pelo Chefe do Departamento de Patologia da U.S.C.

Estenose esofágica, à endoscopia digestiva, foi definida como qualquer estreitamento segmentar não-neoplásico do esôfago que dificultasse a passagem de um endoscópio de 12 mm de diâmetro, excluindo anéis e membranas do esôfago. Úlcera esofágica foi definida quando foi identificada endoscopicamente lesão ulcerada da mucosa do esôfago seja em epitélio tipo colunar ou escamoso.

#### **4.5 - Exame radiológico de cine-radiografia com contraste baritado do esôfago e do estômago**

O exame radiológico de cine-radiografia com contraste baritado do esôfago e do estômago foi realizado seguindo protocolo pré-estabelecido e rotina do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário da U.S.C. Todos os exames foram reanalisados pelo chefe do Serviço. Os exames foram realizados com o paciente em jejum absoluto de 6 horas previamente ao exame, e em três posições: Semielevada a 45 graus, supina e ortostática. Na posição semi-elevada eram avaliadas um total de 10 deglutições de 15 mL de solução de contraste de sulfato de bário (E-Z-Paque a 45%, Excel Imaging, Iowa Park, TX, E.U.A.) com intervalo de 15 segundos entre elas. Na posição supina eram avaliadas de 5 a 8 deglutições de aproximadamente 15 mL de solução de contraste de sulfato de bário (E-Z-Paque a 45%, Excel Imaging, Iowa Park, TX, E.U.A.) com intervalo de 15



segundos entre elas. Na posição ereta eram avaliadas um total de 5 deglutições de aproximadamente 15 mL de solução de contraste de sulfato de bário (E-Z-HD a 85%, Excel Imaging, Iowa Park, TX, E.U.A.) com intervalo de 15 segundos entre elas e a deglutição de aproximadamente 70g de carne moída cozida misturada a pasta de constraste não iônica (Esophotrast Paste - Non-ionic, Excel Imaging, Iowa Park, TX, E.U.A.). O exame radiológico foi utilizado para efeito deste trabalho somente para, em conjunto com a endoscopia digestiva alta, estabelecer o diagnóstico de estenose esofágica. Foi considerada estenose esofágica, no exame radiológico, quando foi identificado estreitamento segmentar persistente do esôfago menor que 15 mm corrigidos para magnificação.

#### **4.6 - Definição dos grupos de estudo – Variáveis dependentes**

Os pacientes foram divididos em grupos na dependência da presença e, subsequentemente, do comprimento de metaplasia colunar especializada no esôfago (Esôfago de Barrett); a saber:

Grupo 1: Pacientes sem Esôfago de Barrett.

Grupo 2: Pacientes com Esôfago de Barrett de qualquer comprimento.

Grupo 2a: Pacientes com segmento curto (< 3cm) de Esôfago de Barrett (SCEB).

Grupo 2b: Pacientes com segmento longo ( $\geq$  3cm) de Esôfago de Barrett (SLEB).

#### **4.7 - Definição das variáveis independentes**

As variáveis independentes, ou seja, variáveis potencialmente preditivas da presença e do comprimento do Esôfago de Barrett foram divididas para a análise estatística em quantitativas e qualitativas, como mostrado a seguir:

#### **4.7.1 - Variáveis quantitativas**

Foram consideradas variáveis quantitativas as variáveis numéricas. São estas: idade, índice de massa corporal, duração dos sintomas em meses, comprimento de hérnia hiatal em cm, os dados obtidos da pHmetria ambulatorial de 24h (porcentagem tempo total pH < 4, número de episódios de refluxo, número de episódios de refluxo > 5 minutos e episódio de refluxo mais longo), comprimento total e abdominal do EEI em cm, pressão do EEI em mmHg, amplitude de contração esofágica em mmHg.

#### **4.7.2 - Variáveis qualitativas**

Foram consideradas qualitativas as variáveis representadas por classes ou categorias. São estas: sexo, padrão de refluxo gastroesofágico na pHmetria ambulatorial de 24h (pós-prandial, ortostático, supino e biposicional), hérnia hiatal (sem ou com hérnia hiatal) e competência estrutural do EEI (competente ou incompetente).

Para a entrada no modelo de regressão logística múltipla (análise multivariada) as variáveis quantitativas foram categorizadas de acordo com níveis pré-determinados. As variáveis hérnia hiatal e os dados obtidos da pHmetria esofágica ambulatorial de 24h, foram divididas em 3 categorias (normal, anormal até o percentil 75 da população estudada e anormal acima do percentil 75 da população estudada); para estudar eventual associação de maior comprimento de hérnia hiatal e de aumento nos parâmetros da pHmetria esofágica ambulatorial de 24h à prevalência e extensão de metaplasia. As quinze variáveis qualitativas incluídas na análise multivariada foram:

1. Idade (< 50 anos e ≥ 50 anos),
2. Sexo (masculino ou feminino),
3. Índice de massa corporal (Normal: 19 a 25, Obeso: 25,1 a 35 e Obeso Mórbito: > 35),

4. Tempo de duração dos sintomas de DRGE ( $\leq 12$  meses e  $> 12$  meses),
5. Hérnia hiatal (sem hérnia hiatal, hérnia hiatal de 2 a 4 cm, hérnia hiatal  $> 4$  cm),
6. Porcentagem tempo total pH  $< 4$  (normal: 0 a 4,4%; 4,5 a 14,7% e  $> 14,7\%$ ),
7. Número de episódios de refluxo (normal:  $< 47$ , 47 a 167 e  $> 167$ ),
8. Número de episódios de refluxo  $> 5$  minutos (normal: 0 a 3, 4 a 7 e  $> 7$ ),
9. Duração em minutos do episódio de refluxo mais longo (normal: 0 a 19,8; 19,9 a 31,7 e  $> 31,7$ ),
10. Padrão de refluxo gastroesofágico na pHmetria ambulatorial de 24h (pós-prandial, ortostático, supino e biposicional),
11. Comprimento total do EEI (normal:  $\geq 2$  cm e anormal:  $< 2$ cm),
12. Comprimento abdominal do EEI (normal:  $\geq 1$ cm e anormal:  $< 1$  cm),
13. Pressão do EEI em mmHg (normal:  $\geq 6$  mmHg e anormal:  $< 6$  mmHg),
14. Amplitude média da contração esofágica no sensor distal (normal:  $\geq 36$  e anormal:  $< 36$  mmHg) e
15. Amplitude média da contração esofágica no sensor 5 cm acima do distal (normal:  $\geq 38$  mmHg e anormal:  $< 38$ ).

#### 4.8. - Características dos pacientes e distribuição nos grupos de estudo

Os valores numéricos apresentados são mediana e intervalo interquartil (25 e 75 percentil), a não ser que haja descrição específica de outro significado.

As variáveis quantitativas dos pacientes estudados estão apresentadas na TABELA 1.

TABELA 1. Características dos 502 pacientes estudados (variáveis quantitativas).

<i>Variável</i>	Mediana (intervalo interquartil)
Idade (anos)	52 (43-62)
Índice de Massa Corporal	27 (24-30)
Duração Sintomas (em meses)	11 (7-20)
Hérnia Hiatal Comprimento (cm)	3 (0-4)
Porcentagem tempo total pH < 4	9,0 (6,2-14,7)
Número de episódios de refluxo	93 (57-167)
Número de episódios de refluxo > 5 min	4 (2-7)
Episódio de refluxo mais longo (min)	20,0 (12,0-31,7)
Comprimento total do EEI (cm)	1,9 (1,2-2,8)
Comprimento abdominal do EEI (cm)	0,8 (0,2-1,2)
Pressão do EEI (mmHg)	5,2 (3,0-10,0)
Amplitude de contração esofágica distal (mmHg)	56 (36-85)
Amplitude de contração esofágica 5 cm acima do distal (mmHg)	61 (40-86)

EEI = esfíncter esofágico inferior

As variáveis qualitativas dos pacientes estudados estão apresentadas na TABELA 2.

TABELA 2. Características dos 502 pacientes estudados (variáveis qualitativas).

<i>Característica</i>	<i>Categorias</i>	<i>n (%)</i>
1. Idade	< 50 anos	231 (46)
	≥ 50 anos	271 (54)
2. Sexo	Masculino	343 (68,3)
	Feminino	159 (31,7)
3. Índice de Massa Corporal	Normal	136 (27,1)
	Obeso	333 (66,3)
	Obeso Mórbido	33 (6,6)
4. Duração Sintomas	< 12 meses	297 (59,2)
	≥ 12 meses	205 (40,8)
5. Hérnia Hiatal	Sem hérnia	170 (33,9)
	Hérnia 2 a 4 cm	243 (48,4)
	Hérnia > 4 cm	89 (17,7)
6. Porcentagem tempo total pH < 4	Normal	47 (9,4)
	4,5 a 14,7	336 (66,9)
	> 14,7	119 (23,7)
7. Número episódios de refluxo	Normal	84 (16,7)
	47 a 167	293 (58,4)
	> 167	125 (24,9)
8. Número episódios de refluxo > 5 min.	Normal	204 (40,6)
	4 a 7	191 (38,0)
	> 7	107 (21,3)
9. Episódio de refluxo mais longo (min.)	Normal	249 (49,6)
	19,9 a 31,7	127 (25,3)
	> 31,7	126 (25,1)
10. Padrão de refluxo	Pós-prandial	62 (12,4)
	Ortostático	94 (18,7)
	Supino	159 (31,7)
	Biposicional	187 (37,3)
11. Comprimento total do EEI (cm)	Normal	251 (50)
	Anormal	251 (50)
12. Comprimento abdominal do EEI (cm)	Normal	187 (37,3)
	Anormal	315 (62,7)
13. Pressão do EEI (mmHg)	Normal	229 (45,6)
	Anormal	273 (54,4)
14. Amplitude de contração esofágica distal (mmHg)	Normal	362 (72,1)
	Anormal	140 (27,9)
15. Amplitude de contração esofágica 5 cm acima distal (mmHg)	Normal	457 (91,0)
	Anormal	45 (9,0)

EEI = esfíncter esofágico inferior

No total, houveram 343 pacientes do sexo masculino e 159 pacientes do sexo feminino com idade mediana de 52 anos. A maioria dos pacientes eram obesos e sintomas estavam presentes há mais de 12 meses em 40,8% dos pacientes. Sessenta e seis por cento dos pacientes apresentaram hérnia hiatal, sendo que 17,7% (89 pacientes) apresentaram hérnia hiatal maior que 4 cm. A porcentagem de tempo total  $\text{pH} < 4$  foi anormal em 455 pacientes (90,6%), o número de episódios de refluxo foi anormal em 418 pacientes (83,3%), o número de episódios de refluxo  $> 5$  min foi anormal em 298 pacientes (59,4%) e o episódio de refluxo mais longo foi anormal em 253 pacientes (50,4%). O padrão de refluxo gastroesofágico foi mais frequentemente o supino (31,7%) ou o biposicional (37,3%). Metade dos pacientes apresentaram comprimento manométrico total do EEI anormal, 62,7% comprimento abdominal anormal e 53,8% pressão anormal. EEI manometricamente incompetente foi caracterizado em 387 pacientes (77,1%). A amplitude de contração esofágica foi anormal no sensor distal e no 5 cm acima deste em 27,9% e 9% dos pacientes respectivamente.

Na TABELA 3 é apresentado, em detalhe, a distribuição dos pacientes nos grupos de estudo, a presença e tipo de lesão à mucosa esofágica, a prevalência de cardite, displasia e estenose ou úlceras no esôfago.

TABELA 3. Distribuição dos pacientes na dependência da presença e tipo de lesão na mucosa esofágica, prevalência de cardite, displasia e estenose ou úlceras no esôfago.

	n (%)	Cardite n (%)	Displasia n (%)	Estenose ou Úlcera n (%)
Grupo 1 (Sem EB)	328 (65,3)	229 (69,8)	0	26 (7,9)
Sem Lesão Visível	202 (40)	129 (63,9)	0	0
Esofagite Erosiva	126 (25,1)	100 (79,4)	0	26 (20,6)
Grupo 2 (Com EB)	174 (34,7)	152 (87,4)	25 (14,4)	25 (14,4)
Grupo 2a (SCEB)	67 (13,3)	56 (83,6)	8 (11,9)	6 (9,0)
Grupo 2b (SLEB)	107 (21,3)	96 (89,7)	17 (15,9)	19 (17,8)
TOTAL	502 (100,0)	381 (75,9)	25 (5,0)	51 (10,2)

EB = Esôfago de Barrett

SCEB = segmento curto de Esôfago de Barrett (< 3 cm)

SLEB = segmento longo de Esôfago de Barrett (≥ 3 cm)

Cardite foi encontrado mais frequentemente nas biópsias de pacientes com esofagite endoscópica comparado aos pacientes sem ( $p=0,003$ ), nos pacientes com Esôfago de Barrett comparado aos pacientes sem ( $p<0,001$ ) e teve prevalência similar quando comparados os pacientes com SCEB e SLEB ( $p=0,237$ ). Displasia foi achado restrito aos pacientes com Esôfago de Barrett ( $p<0,001$ ). A prevalência de displasia, de estenose ou úlceras esofágicas foi similar nos pacientes com SCEB e SLEB ( $p=0,514$  e  $p=0,108$ ). Estenose ou úlceras esofágicas ocorreram mais frequentemente nos pacientes com Esôfago de Barrett ( $p=0,023$ ).

#### 4.9 - Análise Estatística

Os valores numéricos apresentados são mediana e intervalo interquartil (25 e 75 percentil), a não ser que haja descrição específica de outro significado.

A análise estatística aplicada constou de duas partes (BROWN e HOLLANDER, 1977; DAWSON-SAUNDERS e TRAPP, 1994): análise univariada e análise multivariada.

Inicialmente foi realizada análise univariada para determinar o impacto isolado de cada variável na associação com a presença e com o comprimento do Esôfago de Barrett, na DRGE. Na análise univariada as variáveis foram estudadas com seus valores contínuos quantitativos e para as variáveis sexo, padrão de refluxo gastroesofágico na pHmetria ambulatorial de 24h, hérnia hiatal (sem ou com hérnia hiatal) e competência estrutural do EEI (competente ou incompetente) em categorias qualitativas conforme definido. O Teste Qui-quadrado e quando necessário o Teste Exato de Fisher foram usados para comparar proporções entre os grupos. O Teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar a distribuição de dados contínuos entre os grupos. Significância estatística foi considerada no nível  $\alpha \leq 0,05$ .

A análise de regressão logística múltipla (análise multivariada) foi realizada para se estudar o impacto conjunto das variáveis potencialmente preditivas (variáveis independentes) e definir as que foram significativamente determinantes da presença e do comprimento de lesão metaplásica colunar especializada da mucosa esofagiana na DRGE. Para facilitar a interpretação clínica dos resultados e a utilização ótima do método de regressão logística múltipla, as variáveis independentes foram incluídas no modelo na forma qualitativa como definido anteriormente (Ítem 4.7.2). Foi utilizado na regressão logística o procedimento *stepwise* pelo método *forward*. Para serem incluídas no modelo as variáveis independentes deveriam ser significantes no nível  $\alpha \leq 0.20$ . Para permanecer no modelo as variáveis independentes deveriam ser significantes no nível  $\alpha \leq 0.05$ .

Essas técnicas estatísticas foram aplicadas separadamente, para se definir: a) a probabilidade da presença de metaplasia colunar especializada e b) a probabilidade do comprimento da metaplasia colunar especializada ser  $\geq 3$ cm. A probabilidade foi representada pelo *odds ratio* estimado ou razão de chance (RC), que representa numericamente, a chance de um indivíduo exposto a variável (independente), apresentar o



evento avaliado (metaplasia) comparado aos indivíduos não expostos a variável independente. Também foram calculados o Intervalo de Confiança (IC) da razão de chance, que representa a reproducibilidade dos resultados em amostra similar, ou seja, os valores que a razão de chance poderia assumir caso amostra similar de indivíduos fosse estudada novamente com a mesma metodologia. A verificação da adequabilidade do ajustamento das variáveis na análise multivariada foi avaliada pelo teste qui-quadrado como descrito por Hosmer e Lemeshow (*Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit statistic*) (HOSMER e LEMESHOW, 1989). Aceita-se a hipótese de ajuste adequado quando  $> 5\%$ . Análise do desvio para se demonstrar o relacionamento da variável independente selecionada também foi realizado. Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS *for Windows – Release 8.0.0. (22 de dezembro de 1997) – Advanced Version*.

## **5 – RESULTADOS**

## 5 – RESULTADOS

### 5.1 – Análise univariada dos fatores associados aos pacientes sem (Grupo 1) e com (Grupo 2) Esôfago de Barrett

As características demográficas dos 502 pacientes estudados distribuídos nos grupos sem (Grupo 1) e com (Grupo 2) Esôfago de Barrett e os resultados da análise estatística univariada estão apresentados na TABELA 4.

TABELA 4. Características demográficas dos pacientes distribuídos nos grupos 1 (sem Esôfago de Barrett) e 2 (com Esôfago de Barrett).

<i>Característica</i>	Grupo 1 n=328 (65,3%)	Grupo 2 n=174 (34,7%)	Valor p
Idade (anos)	52 (43-62)	52,5 (44-64)	0,606
Sexo – n (%)			<0,001
Masculino	206 (62,8)	137 (78,7)	
Feminino	122 (37,2)	37 (21,3)	
Índice de Massa Corporal	26,9 (24,7-29,9)	27,1 (24,4-30,2)	0,847
Duração Sintomas (em meses)	10 (6-16,5)	15 (10-24)	<0,001

Cento e setenta e quatro pacientes (34,7%) tiveram diagnóstico de Esôfago de Barrett de qualquer comprimento. Houve maior prevalência de Esôfago de Barrett em pacientes do sexo masculino ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos no que diz respeito a idade e índice de massa corporal. Os pacientes com Esôfago de Barrett apresentaram maior duração dos sintomas de refluxo quando comparados aos pacientes sem Esôfago de Barrett ( $p < 0,001$ ).

A prevalência das hérnia hiatais e o comprimento nos grupos 1 e 2 são mostradas na TABELA 5.

TABELA 5. Prevalência e o comprimento de hérnia hiatais nos grupos 1 (sem Esôfago de Barrett) e 2 (com Esôfago de Barrett).

<i>Característica</i>	Grupo 1 n=328 (65,3%)	Grupo 2 n=174 (34,7%)	Valor p
Hérnia Hiatal Prevalência – n (%)	183 (55,8)	149 (85,6)	<0,001
Hérnia Hiatal Comprimento (cm)	2 (0-3)	3 (2-5)	<0,001

Os pacientes com Esôfago de Barrett apresentaram maior prevalência e maiores hérnias hiatais quando comparados aos pacientes sem Esôfago de Barrett ( $p<0,001$ ).

As características da exposição do esôfago distal ao refluxo ácido como determinado durante a pHmetria esofágica ambulatorial de 24 h nos grupos 1 e 2, são mostrados na TABELA 6.

TABELA 6. Características da exposição do esôfago distal ao refluxo ácido nos grupos 1 (sem Esôfago de Barrett) e 2 (com Esôfago de Barrett).

<i>Característica</i>	Grupo 1 n=328 (65,3%)	Grupo 2 n=174 (34,7%)	Valor p
Porcentagem tempo total pH < 4	7,6 (5,6-11,3)	13,8 (8,4-21,1)	<0,001
Número de episódios de refluxo	77 (51-119)	130 (76-258)	<0,001
Número de episódios de refluxo > 5 min	4 (2-6)	6,5 (4-10)	<0,001
Episódio de refluxo mais longo (min)	17,8 (10,2-29,0)	24,0 (14,8-38,5)	<0,001
Padrão de refluxo – n (%)			
Pós-prandial	57 (17,4)	5 (2,9)	<0,001
Ortostático	76 (23,2)	18 (10,3)	
Supino	105 (32,0)	54 (31,0)	
Biposicional	90 (27,4)	97 (55,7)	

Os pacientes com Esôfago de Barrett apresentaram todos os parâmetros estudados na pHmetria ambulatorial de 24h com valores maiores que os pacientes sem Esôfago de Barrett ( $p<0,001$ ).

Houve diferença na prevalência de Esôfago de Barrett entre os diferentes padrões de refluxo gastroesofágico ( $p<0,001$ ). Pacientes com Esôfago de Barrett apresentaram mais frequentemente padrão de refluxo biposicional (55,7%) quando comparados aos pacientes sem Esôfago de Barrett (27,4%) ( $p<0,001$ ).

As características manométricas do EEI e amplitude de contração no corpo esofágico distal nos grupos 1 e 2 são mostradas na TABELA 7.

TABELA 7. Características manométricas do EEI e amplitude de contração no corpo esofágico distal nos grupos 1 (sem Esôfago de Barrett) e 2 (com Esôfago de Barrett).

<i>Característica</i>	Grupo 1 n=328 (65,3%)	Grupo 2 n=174 (34,7%)	Valor p
Comprimento total EEI (cm)	2,0 (1,4-3,0)	1,8 (1,0 -2,6)	<0,001
Comprimento abdominal EEI (cm)	0,8 (0,4-1,4)	0,4 (0,0 -0,8)	<0,001
Pressão EEI (mmHg)	7,0 (4,0 -11,6)	4,0 (2,0 -5,8)	<0,001
EEI Incompetente – n (%)	227 (69,2)	160 (92)	<0,001
Amplitude de contração esofágica distal (mmHg)	64 (42-96)	45 (30-66)	<0,001
Amplitude de contração esofágica 5 cm acima distal (mmHg)	66 (43-98)	52 (31-70)	<0,001

EEI = esfíncter esofágico inferior

Os três parâmetros manométricos do EEI avaliados tiveram valores menores no grupo de pacientes com Esôfago de Barrett quando comparados aos pacientes sem Esôfago de Barrett ( $p<0,001$ ). Também houve maior prevalência de EEI manometricamente incompetente nos pacientes com Esôfago de Barrett ( $p<0,001$ ). A

amplitude de contração nos dois níveis do esôfago distal nos pacientes com Esôfago de Barrett foi menor quando comparados aos pacientes sem Esôfago de Barrett ( $p<0,001$ ).

## 5.2 – Análise univariada dos fatores associados aos pacientes com segmentos curtos ( $<3\text{cm}$ – Grupo 2a) e longos ( $\geq 3\text{cm}$ – Grupo 2b) de Esôfago de Barrett

As características demográficas dos 174 pacientes com Esôfago de Barrett, distribuídos nos grupos 2a e 2b são mostradas na TABELA 8.

TABELA 8. Características demográficas dos pacientes com Esôfago de Barrett distribuídos nos grupos 2a (SCEB) e 2b (SLEB).

<i>Característica</i>	Grupo 2a n=67 (38,5%)	Grupo 2b n=107 (61,5%)	Valor p
Idade (anos)	53 (43-66)	51 (44-61)	0,803
Sexo – n (%)			0,184
Masculino	49 (73,1)	88 (82,2)	
Feminino	18 (26,9)	19 (17,8)	
Índice de Massa Corporal	27,6 (25,1-30,4)	27,0 (23,8-30,2)	0,350
Duração Sintomas (em meses)	12 (8-24)	17 (12-26)	0,027

Não houve diferença significativa entre os pacientes com SCEB e SLEB com relação a idade ( $p=0,803$ ), ao sexo ( $p=0,184$ ), ao IMC ( $p=0,350$ ). A única diferença demográfica entre estes dois grupos foi a maior duração dos sintomas no grupo com SLEB ( $p=0,027$ ).

A prevalência e o comprimento de hérnia hiatais nos grupos 2a e 2b são mostradas na TABELA 9.

TABELA 9. Prevalência e comprimento de hérnias hiatais nos grupos 2a (SCEB) e 2b (SLEB).

<i>Característica</i>	Grupo 2a n=67 (38,5%)	Grupo 2b n=107 (61,5%)	Valor p
Hérnia Hiatal Prevalência – n (%)	49 (73,1)	101 (94,4)	<0,001
Hérnia Hiatal Comprimento (cm)	3 (0-3)	4 (3-5)	<0,001

Os pacientes com SLEB apresentaram maior prevalência e maiores hérnias hiatais quando comparados aos pacientes com SCEB ( $p<0.001$ ).

As características da exposição do esôfago distal ao refluxo ácido, como determinado durante a pHmetria esofágica ambulatorial de 24 h, nos grupos 2a e 2b são mostradas na TABELA 10.

TABELA 10. Características da exposição do esôfago distal ao refluxo ácido nos grupos 2a (SCEB) e 2b (SLEB).

<i>Característica</i>	Grupo 2a n=67 (38,5%)	Grupo 2b n=107 (61,5%)	Valor p
Porcentagem tempo total pH < 4	9,3 (6,8-14,7)	16,5 (11,2-34,1)	<0,001
Número de episódios de refluxo	95 (57-178)	184 (105-268)	<0,001
Número de episódios de refluxo > 5 min	5 (2-7)	7 (4-15)	<0,001
Episódio de refluxo mais longo (min)	18,0 (13,3-26,0)	28,0 (19,2-50,0)	<0,001
Padrão de refluxo – n (%)			
Pós-prandial	4 (6,0)	1 (0,9)	=0,002
Ortostático	9 (13,4)	9 (8,4)	
Supino	26 (38,8)	28 (26,2)	
Biposicional	28 (41,8)	69 (64,5)	

Os pacientes com SLEB apresentaram todos os parâmetros medidos de exposição ácida ao esôfago distal maiores quando comparados aos pacientes com SCEB ( $p<0,001$ ). Houve diferença na prevalência de Esôfago de Barrett entre os diferentes padrões de refluxo gastroesofágico ( $p=0,002$ ). Houve maior prevalência de refluxo biposicional no grupo de pacientes com SLEB ( $p=0,01$ ).

As características manométricas do EEI e amplitude de contração no corpo esofágico distal, nos grupos 2a e 2b são mostradas na TABELA 11.

TABELA 11. Características manométricas do EEI e amplitude de contração no corpo esofágico distal nos grupos 2a (SCEB) e 2b (SLEB).

<i>Característica</i>	Grupo 2a n=67 (38,5%)	Grupo 2b n=107 (61,5%)	Valor p
Comprimento total EEI (cm)	1,8 (1,4-2,8)	1,6 (1,0 -2,4)	=0,05
Comprimento abdominal EEI (cm)	0,8 (2,0 -1,0)	0,2 (0,0 -0,8)	=0,001
Pressão EEI (mmHg)	5,0 (3,6-8,4)	3,0 (1,6-5,0)	<0,001
EEI Incompetente – n (%)	54 (80,6)	106 (99,1)	<0,001
Amplitude de contração esofágica distal (mmHg)	45 (30-67)	46 (32-61)	=0,732
Amplitude de contração esofágica 5 cm acima distal (mmHg)	54 (30-71)	52 (33-69)	=0,953

EEI = esfíncter esofágico inferior

Os três parâmetros manométricos do EEI avaliados tiveram valores menores no grupo de pacientes com SLEB quando comparados ao grupo com SCEB. Houve diferença na prevalência de EEI manometricamente incompetente quando comparados os pacientes com SCEB e SLEB ( $p<0,001$ ). Somente um paciente com SLEB foi caracterizado como tendo EEI competente à manometria. Não houve diferença entre a amplitude de contração no esôfago distal nos pacientes com SLEB e SCEB.



Em resumo, as variáveis identificadas, em análise univariada, como significativamente associadas à pacientes com Esôfago de Barrett estão mostradas na TABELA 12.

TABELA 12. Variáveis identificadas, em análise univariada, como associadas à pacientes com Esôfago de Barrett.

<i>Variável</i>	Valor p
1. Sexo Masculino	<0,001
2. Duração mais prolongada de sintomas de refluxo	<0,001
3. Prevalência e maior comprimento de hérnia hiatal ( $\geq 2$ cm)	<0,001
4. Maior porcentagem tempo total pH < 4, maior número de episódios de refluxo > 5 minutos e maior episódio de refluxo mais longo na pHmetria esofágica ambulatorial de 24h	<0,001
5. Padrão de refluxo bipsposicional na pHmetria esofágica ambulatorial de 24h	<0,001
6. Menor comprimento total, abdominal e pressão do EEI na manometria estacionária	<0,001
7. Maior prevalência de EEI incompetente na manometria estacionária	<0,001
8. Menor amplitude de contração esofágica distal e 5 cm acima do distal na manometria estacionária	<0,001

EEI = esfíncter esofágico inferior

As variáveis identificadas, em análise univariada, como significativamente associadas à pacientes com SLEB comparados a pacientes com SCEB estão mostradas na TABELA 13.

TABELA 13. Variáveis identificadas, em análise univariada, como associadas à pacientes com SLEB comparados a pacientes com SCEB.

<i>Variável</i>	Valor p
1. Duração mais prolongada de sintomas de refluxo	=0,027
2. Prevalência e maior comprimento de hérnia hiatal ( $\geq 2$ cm)	<0,001
3. Maior porcentagem tempo total pH < 4, maior número de episódios de refluxo > 5 minutos e maior episódio de refluxo mais longo na pHmetria esofágica ambulatorial de 24h	<0,001
4. Padrão de refluxo biposicional na pHmetria esofágica ambulatorial de 24h	=0,002
5. Menor comprimento total, abdominal e pressão do EEI na manometria estacionária	$\leq 0,05$
6. Maior Prevalência de EEI incompetente na manometria estacionária	<0,001

EEI = esfíncter esofágico inferior

### 5.3 – Análise multivariada dos fatores associados aos pacientes sem (Grupo 1) e com (Grupo 2) Esôfago de Barrett

Foram identificadas 6 variáveis significativamente preditivas da presença de metaplasia colunar especializada da mucosa esofagiana pela análise multivariada. Estão, em ordem de significância, junto com a razão de chance estimada (RC) e o intervalo de confiança de 95% (I.C. 95%) mostradas na TABELA 14.

TABELA 14. Variáveis preditivas da presença de Esôfago de Barrett na análise multivariada.

<i>Variável</i>		RC (I.C. 95%)	Valor p
1. Pressão anormal do EEI		2,9 (1,8 – 4,7)	= 0,0000
2. Número anormal de episódios	4 a 7	2,7 (1,5 – 4,6)	=0,0001
de refluxo > 5 min	> 7	3,7 (2,1 – 6,5)	=0,0000
3. Duração de sintomas > 12 meses		2,1 (1,4 – 3,4)	=0,0006
4. Contração esôfago distal anormal		2,2 (1,4 – 3,6)	=0,0007
5. Hérnia hiatal	2 a 4 cm	2,1 (1,2 – 3,7)	=0,0074
	> 4 cm	3,7 (1,8 – 7,3)	=0,0001
6. Sexo Masculino		1,8 (1,1 – 3,1)	=0,0128

EEI = esfíncter esofágico inferior

RC = Razão de chance

I.C. 95% = Intervalo de confiança de 95%

As variáveis demográficas preditivas da presença de Esôfago de Barrett identificadas foram: tempo de duração de sintomas maior que 12 meses e sexo masculino.

Variáveis fisiopatológicas preditivas da presença de Esôfago de Barrett identificadas foram: pressão anormal do EEI, número anormal de episódios de refluxo > 5 min, amplitude média da contração no sensor distal do esôfago anormal e hérnia hiatal. Também foi identificado que a presença de hérnia hiatal maior que 4 cm (percentil 75 da

população estudada) e que a presença de mais de 7 episódios de refluxo > 5 min (percentil 75 da população estudada) aumentaram a chance da presença de Esôfago de Barrett.

Foi demonstrada a adequabilidade do ajustamento das variáveis na análise multivariada (Estatística Hosmer e Lemeshow - Teste qui-quadrado = 8,5252 / Valor  $p=0,3839$ ). O valor- $p$  do modelo em Análise do Desvio foi  $p < 0,0001$ , demonstrando que existe um relacionamento entre a variável dependente e as variáveis independentes estatisticamente significativo ao nível de 99% de confiança.

#### 5.4 – Análise multivariada dos fatores associados aos pacientes com SLEB (Grupo 2b) e com SCEB (Grupo 2a)

Foram identificadas 4 variáveis significativamente preditivas da presença de SLEB pela análise multivariada. Estão, em ordem de significância, junto com a razão de chance estimada (RC) e o intervalo de confiança de 95% (I.C. 95%) mostradas na TABELA 15.

TABELA 15. Variáveis preditivas da presença de SLEB na análise multivariada.

<i>Variável</i>		RC (I.C. 95%)	Valor p
1. Hérnia hiatal	2 a 4 cm	8,6 (2,5 – 29,2)	=0,0005
	> 4 cm	15,5 (3,9 – 61,1)	=0,0001
2. Episódio de refluxo mais longo anormal (min)	19,9 a 31,7	6,2 (2,3 – 17,1)	=0,0004
	> 31,7	6,8 (2,3 – 20,5)	=0,0007
3. Sexo Masculino		2,8 (1,1 – 7,5)	= 0,0378
4. Pressão anormal do EEI		2,7 (1,1 – 7,4)	=0,0487

EEI = esfíncter esofágico inferior

RC = Razão de chance

I.C. 95% = Intervalo de confiança de 95%

Somente sexo foi variável demográfica preditiva da presença de SLEB.

Variáveis fisiopatológicas preditivas da presença de SLEB identificadas foram: hérnia hiatal, episódio de refluxo mais longo anormal e pressão anormal do EEI. Também foi identificado que a presença de hérnia hiatal maior que 4 cm (percentil 75 da população

estudada), e que a presença de episódio de refluxo mais longo com duração maior que 31,7 min (percentil 75 da população estudada), aumentaram a chance da presença de SLEB.

Foi demonstrada a adequabilidade do ajustamento das variáveis na análise multivariada (Estatística Hosmer e Lemeshow - Teste qui-quadrado = 9,2437 / Valor  $p=0,3222$ ). O valor-p do modelo em Análise do Desvio foi  $p < 0,0001$ , demonstrando que existe um relacionamento entre a variável dependente e as variáveis independentes estatisticamente significativo ao nível de 99% de confiança.

## **6 – DISCUSSÃO**

## 6 – DISCUSSÃO

As razões pelas quais somente alguns pacientes com DRGE desenvolvem Esôfago de Barrett ainda não estão completamente elucidadas (FENNERTY, 1997; FALK, 1999). Aceita-se que, dentro do espectro da DRGE, vários fatores tenham ação conjunta na patogênese de lesão mucosa metaplásica (ÖBERG et al., 1998b; DEMEESTER et al., 1999; CASTELL e KATZKA, 1999). Neste estudo grande parte dos fatores potencialmente envolvidos na fisiopatologia do Esôfago de Barrett foram investigados num coorte de 502 pacientes consecutivos avaliados numa mesma instituição e com DRGE comprovada por pHmetria esofágica ambulatorial de 24h. Foi demonstrado, pela análise multivariada, que seis fatores foram preditivos da presença de Esôfago de Barrett em pacientes com DRGE (pressão anormal do EEI, número de episódios de refluxo > 5 min anormal, tempo de duração de sintomas > 12 meses, amplitude de contração no esôfago distal anormal, presença e comprimento de hérnia hiatal e sexo masculino); e que quatro fatores foram preditivos da presença de SLEB em pacientes com Esôfago de Barrett (presença e comprimento de hérnia hiatal, episódio mais longo de refluxo anormal, sexo masculino e pressão anormal do EEI). É imediatamente evidente que cada um destes fatores, à exceção de sexo, ajudam a estabelecer que Esôfago de Barrett é indubitavelmente manifestação de DRGE e consequente à alterações anatômicas e fisiológicas da barreira anti-refluxo e dos mecanismos responsáveis pelo clareamento esofágico.

A inclusão de pacientes somente com a demonstração objetiva da presença de DRGE através do escore composto obtido na pHmetria esofágica ambulatorial de 24h nos permite com maior segurança, afirmar que todos os pacientes estudados eram portadores de DRGE. A monitoração prolongada do pH esofágico, relatada inicialmente por Miller (MILLER, 1964), e introduzida na prática clínica após demonstração das suas vantagens

por Johnson e DeMeester (JOHNSON e DEMEESTER, 1974) é considerada, por vários autores, o teste atualmente com a maior especificidade e sensibilidade para o diagnóstico da DRGE (BREMNER et al., 1995; KAHRILAS e QUIGLEY, 1996). A pHmetria esofágica ambulatorial de 24h além de fornecer informação precisa sobre a presença de exposição patológica do esôfago ao refluxo ácido, quantifica o tempo de exposição da mucosa ao suco gástrico, mede a habilidade do esôfago em clarear o refluxo ácido e também correlaciona exposição ácida do esôfago aos sintomas do paciente (COSTANTINI et al., 1993; DEMEESTER et al., 1980; CAMPOS et al., 1999a). É atualmente o único método disponível na prática clínica para demonstrar quantitativamente a exposição e o padrão de refluxo ácido para o esôfago.

Acredita-se que outros fatores, além dos incluídos no estudo, também têm influência potencial, sugerida em estudos clínicos e experimentais, na fisiopatologia da DRGE e Esôfago de Barrett; tais como: secreção gástrica ácida (BARLOW et al., 1989), esvaziamento gástrico (IASCONE et al., 1983; ÖBERG et al., 1998a), refluxo de componentes do suco duodenal (THEISEN et al., 1998; ÖBERG et al., 1998b; NEHRA et al., 1999), predisposição individual e genética (TORRES et al., 1999; WEINSTEIN, 1999), uso de medicamentos (THEISEN et al., 1999), etnia (BLOT et al., 1991), entre outros. As variáveis incluídas neste estudo foram obtidas em todos os 502 pacientes que seguiram uma rotina de avaliação clínica na instituição onde o estudo foi realizado. As outras variáveis (pesquisa de refluxo biliar, seja por aspiração ou através do espectrofotômetro de bilirrubina, estudos de biologia molecular, entre outras com metodologia ainda considerada experimental) foram eventualmente estudadas em sub-grupos da casuística, em protocolos de pesquisa específicos e aprovados pelo Comitê de Ética da U.S.C. A etnia, que é considerada como variável demográfica associada ao Esôfago de Barrett, não foi incluída para questionamento direcionado. Lei do estado da



Califórnia reza que etnia é informação voluntária e que não pode ser incluída para questionamento direcionado de rotina.

A estimativa do tempo de sintomas através de questionário é obviamente uma medida aproximada de duração da DRGE, visto que sintomas digestivos não permitem diagnóstico objetivo, sensível e específico da doença (COSTANTINI et al., 1993). Entretanto o tempo de duração de sintomas é medida utilizada frequentemente em outras séries (EISEN et al., 1997; ÖBERG et al., 1999), e foi demonstrado, em importante estudo epidemiológico recentemente publicado, que sintomas de refluxo gastroesofágico podem ser considerados *per se* como fator de risco para adenocarcinoma de esôfago (LAGERGREN et al., 1999). Naquele estudo demonstrou-se que pacientes com sintomas de refluxo gastroesofágico mais frequentes, mais graves e com maior duração apresentaram uma razão de chance para adenocarcinoma de esôfago de 43,5 (intervalo de confiança de 95% - 18,3 a 103,5); e conclui-se haver uma relação forte e provavelmente causal entre DRGE e adenocarcinoma de esôfago (LAGERGREN et al., 1999). Ademais, no nosso estudo a população selecionada tinha DRGE comprovada por métodos objetivos, onde a valorização dos sintomas considerados típicos da DRGE (azia, regurgitação e disfagia) traz informação mais precisa do que se obtida na população geral.

A manometria esofágica estacionária com sistema de perfusão é método amplamente usado na prática e pesquisa clínica e experimental em doenças do esôfago. Dois dados principais são obtidos por este teste: a competência do EEI e a determinação da duração, amplitude e coordenação das contrações do esôfago. A identificação de defeitos no clareamento esofágico pela identificação de distúrbios não específicos da motilidade esofageana e contrações de baixa amplitude está associada a DRGE grave (RAKIC et al., 1997). O papel exato da determinação da função do EEI em DRGE é disputado na literatura, pois sabe-se que: a) a identificação de um EEI estruturalmente incompetente só se fará em aproximadamente 70 a 75% do pacientes com DRGE

comprovada por pHmetria esofágica ambulatorial de 24h (COSTANTINI et al., 1996; CAMPOS et al., 1998); b) que não é diagnóstica de DRGE (COSTANTINI et al., 1993; COSTANTINI e DEMEESTER, 1995), e que c) não têm influência nos resultados do tratamento cirúrgico quando o diagnóstico de DRGE é definitivo (RITTER et al., 1998; CAMPOS et al., 1999b). Outro fator é que vários autores, que seguem os conceitos de Dent e Dodds (DENT et al., 1980; DODDS et al., 1981; DODDS et al., 1982) e que utilizam para estudo manométrico cateteres de estado sólido capazes somente de medir pressão, atribuem DRGE a uma falha na regulação dos relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior (TLESRs – *transient lower esophageal sphincter relaxations*) e sugerem que a medida da pressão do EEI em DRGE seria clinicamente irrelevante. Segundo aqueles autores, a inconfundível e indisputável hipotonia do EEI que acompanha vários pacientes com DRGE, especialmente nas formas graves, seria resultado de danos causados pelo refluxo ácido; isto é, a hipotonia do EEI seria consequência da DRGE e não causa. Em contraste, estudos manométricos com sistema de perfusão podem, além de medir pressão, avaliar o comprimento do EEI (COSTANTINI et al., 1993; KAHRILAS et al., 1994; COSTANTINI e DEMEESTER, 1995). Este método revelou evidências de disfunção do EEI em pacientes sem nenhuma evidência endoscópica de lesão à mucosa esofagiana e com DRGE comprovada por pHmetria esofágica ambulatorial de 24h, e sugere que a incompetência do EEI é primariamente responsável por DRGE. Além disto, vários estudos demonstraram a importância prognóstica da obtenção da medida da pressão e comprimento do EEI em DRGE (KUSTER et al., 1994; COSTANTINI et al., 1996; CUCCHIARA et al., 1996), onde a determinação manométrica de EEI estruturalmente incompetente está associada à necessidade de terapia medicamentosa a longo prazo em mais de 90% dos pacientes. Em contraste, quando do achado de EEI estruturalmente competente aproximadamente 50% dos pacientes puderam ficar livres de medicação a longo prazo (COSTANTINI et al., 1996).

Os outros dois métodos utilizados, isto é, a endoscopia digestiva alta com biópsias e o exame radiológico de cine-radiografia com contraste baritado do esôfago e estômago são utilizados amplamente na clínica diária.

Para identificar quais os fatores que significativamente estão associados aos pacientes com Esôfago de Barrett e pacientes com segmentos longos de metaplasia colunar especializada, foi aplicado, após análise univariada, um método de regressão logística múltipla aos fatores fisiopatológicos e demográficos investigados. A aplicação de tal estatística permite a avaliação conjunta de inúmeras variáveis potencialmente preditivas de um resultado, mediante a análise das interações das variáveis entre elas e com o resultado e a definição das variáveis que, significativamente e independentemente, estão associadas ao resultado pré-determinado (HOSMER e LEMESHOW, 1989; DAWSON-SAUNDERS e TRAPP, 1994). Trabalhos em pesquisa médica vem aplicando com maior frequência este tipo de estatística (ALTMAN, 1991), e sua utilização ótima se faz em condições de etiologia multifatorial, como é o caso da DRGE e do Esôfago de Barrett.

Não foi identificado nenhum trabalho na literatura que tenha realizado estudo similar em pacientes com DRGE e Esôfago de Barrett. Foram utilizados como fonte de referências para pesquisa bibliográfica, o MEDLINE (United States Department of Health and Human Services, National Library of Medicine) de 1966 a 1999 e o LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe de Ciências da Saúde) de 1982 a 1999. Cadiot e colaboradores (CADIOT et al., 1997) em publicação intitulada “Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux esophagitis”, estudou com metodologia similar 87 pacientes com DRGE. Entretanto a presença de Esôfago de Barrett foi critério para exclusão dos pacientes de seu estudo.

Os resultados da análise univariada vem de encontro a resultados e sugestões de outros autores. Foi demonstrado, neste estudo, maior prevalência de Esôfago de Barrett

em pacientes do sexo masculino (78%) quando comparados aos pacientes sem Esôfago de Barrett (63%) ( $p < 0,001$ ), fator que não foi significativo, na análise univariada, ao se comparar pacientes com SLEB (82%) e SCEB (73,1%) ( $p = 0,184$ ). Este achado sugere que o sexo masculino é fator preditivo da presença do Esôfago de Barrett em DRGE o que está de acordo com vários outros estudos que também demonstraram maior prevalência de Esôfago de Barrett no sexo masculino (FALK et al., 1997; HIROTA et al., 1999; OUATU et al., 1999; CAMERON, 1999). Entretanto nota-se que esta diferença é devida à prevalência de pacientes do sexo masculino com SLEB (82%); pois verificou-se que a prevalência do sexo masculino foi estatisticamente similar nos pacientes com SCEB (73%) comparada aos pacientes sem Esôfago de Barrett (63%) ( $p = 0,14$ ). Outros estudos também não encontraram predominância de sexo ao avaliar pacientes com SCEB (WESTON et al., 1997a; WESTON et al., 1997b; HIROTA et al., 1999). Sexo masculino foi determinado, pela análise multivariada, como fator preditivo da presença de Esôfago de Barrett (razão de chance = 2,1; intervalo de confiança 95% = 1,3 – 3,4) e, interessante, também de SLEB quando comparado aos pacientes com SCEB (razão de chance = 2,8; intervalo de confiança 95% = 1,1 – 7,5). Este achado confirma a importância da variável sexo masculino isoladamente e sugere eventual diferença epidemiológica entre SLEB e SCEB. A explicação deste achado pode estar ligada ao fato da DRGE ser mais prevalente no sexo masculino devido a outros fatores epidemiológicos não incluídos (DEMEESTER et al., 1999).

A demonstração, na análise univariada, que pacientes com Esôfago de Barrett relataram duração maior dos sintomas de refluxo que pacientes sem Esôfago de Barrett ( $p < 0,001$ ) e que também pacientes com SLEB relataram duração maior dos sintomas de refluxo que pacientes com SCEB ( $p = 0,027$ ), sugere que estas condições são estágios progressivos dentro do espectro da DRGE e confirma estudos prévios com achados similares (EISEN et al., 1997; ÖBERG et al., 1999; HIROTA et al., 1999) e também

observações em estudos longitudinais (MONNIER et al., 1995). Foi demonstrado, na análise multivariada, que pacientes com tempo de duração dos sintomas de refluxo maior que 12 meses tiveram chance 2,1 vezes maior de apresentarem Esôfago de Barrett que os pacientes com menos de 12 meses de sintomas ( $p=0,0006$ ). Por outro lado, tempo de sintomas não foi variável significativamente preditiva da presença de SLEB na análise multivariada. Como todas as outras variáveis, que na análise univariada foram significantes, mas que na análise multivariada não emergiram como preditivas, tempo de duração de sintomas para SLEB não foi selecionado devido à presença de outros fatores fisiopatológicos com maior importância.

No presente estudo a idade e o IMC não foram fatores preditivos da presença de metaplasia colunar especializada de qualquer comprimento no esôfago distal. Esta associação também não é constantemente demonstrada na literatura (NANDURKAR e TALLEY, 1999; CAMERON, 1999); apesar de alguns autores terem relatado que os pacientes com Esôfago de Barrett apresentaram idade mais avançada do que pacientes sem esta condição (QUALMAN et al., 1990; CAMERON e LOMBOY, 1992) e também possuírem maior número absoluto de células caliciformes na idade adulta quando comparado à pacientes pediátricos (QUALMAN et al., 1990). A presente casuística, constituída somente de adultos, pode ter influenciado os resultados; entretanto podemos afirmar que, em adultos, a idade, e o IMC, não foram fatores preditivos da presença e comprimento do Esôfago de Barrett.

Recentemente Cameron (CAMERON, 1999) demonstrou, mediante análise univariada, que a maioria dos pacientes com Esôfago de Barrett tem hérnia hiatal e que estas hérnias são maiores do que em controles com ou sem esofagite. Naquele estudo 96% dos pacientes com Esôfago de Barrett tinham hérnia hiatal, comparados a 42% dos pacientes do grupo controle ( $p<0,001$ ). Esta demonstração não é recente; pois desde as descrições históricas iniciais do Esôfago de Barrett, a sua associação com hérnia hiatal é

descrita. Entretanto, estudo frequentemente citado na literatura (COHEN e HARRIS, 1971), sugere que DRGE está relacionado somente à pressão baixa do EEI e não a hérnia hiatal. Mais, recentemente, Cadiot e colaboradores (CADIOT et al., 1997), em análise multivariada de 87 pacientes com DRGE, também não identificaram hérnia hiatal como fator significativamente associado a esofagite erosiva. Somente a pressão basal do EEI foi selecionada como significante, ao lado de número de episódios de refluxo > 5 minutos e a secreção ácida gástrica. Vários outros trabalhos, entretanto, demonstraram a significância da hérnia hiatal na fisiopatologia de lesão mucosa em DRGE e também sua associação a pressão anormal do EEI (SLOAN et al., 1992; STENE et al., 1988; PATTI et al., 1996; CAMPOS et al., 1999a). Sloan e colaboradores, em 1992, demonstraram, em 34 pacientes com hérnia hiatal, maior índice de refluxo gastroesofágico e menor pressão do EEI do que em pacientes sem hérnia hiatal, e concluíram que estes fatores interagem para determinar refluxo (SLOAN et al., 1992). Fein e colaboradores, em 1998, demonstraram, em 375 pacientes, que a determinação de EEI incompetente à manometria é tão importante na fisiopatologia da DRGE quanto é a hérnia hiatal (FEIN et al., 1998). A prevalência de exposição anormal do esôfago distal ao refluxo ácido, como medido pelo escore composto na pHmetria esofágica ambulatorial de 24h, foi similar nos pacientes com hérnia hiatal e EEI manometricamente competente (n=58, 43%) comparados aos sem hérnia hiatal e EEI manometricamente incompetente (n=71, 44%). Entretanto, quando houve a combinação da presença de hérnia hiatal e EEI incompetente, a prevalência de exposição anormal do esôfago distal ao refluxo ácido foi significativamente maior (n=156, 88%) ( $p<0,001$ ). Campos e colaboradores (CAMPOS et al., 1999a) também demonstraram que a prevalência de lesão mucosa do esôfago (esofagite erosiva e Esôfago de Barrett) em pacientes com DRGE, medida pela pHmetria esofágica ambulatorial de 24h, aumentou significativamente na dependência da prevalência de hérnia hiatal (razão de chance = 2,3; intervalo de confiança de 95% = 1,4 – 3,9;  $p=0,001$ ) e EEI incompetente (razão de chance

= 2,1; intervalo de confiança de 95% = 1,3 – 3,5;  $p=0,002$ ). No presente estudo, a demonstração do papel significativo e independente da hérnia hiatal na fisiopatologia do Esôfago de Barrett e de SLEB em pacientes com DRGE, e mais, a demonstração de que quanto maior a hérnia hiatal, maior a chance da associação com Esôfago de Barrett e SLEB define a sua importância em pacientes com DRGE. A interpretação da razão de chance encontrada no presente estudo mostrou que pacientes com DRGE e hérnia hiatal maior que 4 cm tiveram uma probabilidade aumentada em 3,7 e 15,5 vezes de apresentarem Esôfago de Barrett e SLEB, respectivamente, quando comparados aos pacientes com DRGE e sem hérnia hiatal. No presente trabalho foi mostrado, pela análise multivariada, que pressão anormal do EEI foi fator com significativo poder preditivo da presença de Esôfago de Barrett (razão de chance = 2,9; intervalo de confiança de 95% = 1,8 – 4,7;  $p=0,000$ ) e SLEB (razão de chance = 2,7; intervalo de confiança de 95% = 1,1 – 7,4;  $p=0,0487$ ), o que confirma a importância de sua avaliação em pacientes com DRGE. Estas duas medidas da competência dos mecanismos anti-refluxo (hérnia hiatal e EEI) foram determinantes significativos da prevalência e gravidade de lesão mucosa em pacientes com DRGE comprovada. Além disso, estudos longitudinais de pacientes com DRGE (KUSTER et al., 1994; CUCCHIARA et al., 1996; COSTANTINI et al., 1996) demonstraram que a determinação manométrica de pressão anormal do EEI é fator preditivo determinante da necessidade de terapia medicamentosa a longo prazo.

A análise univariada da nossa casuística demonstrou que pacientes com Esôfago de Barrett e com SLEB apresentaram todos os parâmetros avaliados na pHmetria esofágica ambulatorial de 24h com valores significativamente maiores que pacientes sem Esôfago de Barrett e pacientes com SCEB, respectivamente. Este fato é amplamente demonstrado na literatura (SALMINEN et al., 1999; NANDURKAR et al., 1997; PARRILLA et al., 1990; DEMEESTER, 1993; STEIN e SIEWERT, 1993; CLARK et al., 1997; NIEMANTSVERDIET et al., 1997; ÖBERG et al., 1999). Adicionalmente, Öberg e

colaboradores (ÖBERG et al., 1999) demonstraram que o comprimento da metaplasia colunar no esôfago distal correlaciona-se diretamente com o grau de exposição ácida ao esôfago, e inversamente com a pressão e comprimento do EEI. Os resultados do presente estudo, também sugerem que o comprimento do Esôfago de Barrett aumenta com a deterioração progressiva da barreira anti-refluxo. Esta teoria contrasta ao conceito de que o Esôfago de Barrett se desenvolve rapidamente ao seu comprimento máximo sem subsequente alteração. Uma das bases deste conceito é a observação longitudinal dos 21 pacientes com Esôfago de Barrett > 3 cm realizada por Cameron e Lomboy (CAMERON e LOMBOY, 1992). Entretanto, como também demonstrado na presente série onde pacientes com SLEB tiveram parâmetros fisiológicos e anatômicos representativos dos mecanismos anti-refluxo e clareamento esofágico definitivamente comprometidos e significativamente diferente dos pacientes com SCEB, um aumento significativo na exposição anormal do esôfago distal ao refluxo de suco gástrico em pacientes com SLEB parece improvável (ÖBERG et al., 1999).

Os resultados da análise multivariada demonstraram que dos parâmetros da pHmetria esofágica ambulatorial de 24h, os que significativamente foram preditivos da associação com Esôfago de Barrett e SLEB, foram número anormal de episódios de refluxo > 5 min e episódio mais longo de refluxo anormal. Os dois parâmetros demonstram, ao mesmo tempo, a deterioração dos mecanismos de clareamento esofágico e a exposição anormal do esôfago distal ao refluxo ácido. Outros estudos demonstraram, mediante análise univariada, que o número de episódios de refluxo > 5 min foi significativamente maior em pacientes com esofagite erosiva (LITTLE et al., 1980; DEMEESTER et al., 1980; CADIOT et al., 1997; CAMPOS et al., 1999a) e também Esôfago de Barrett (IASCONE et al., 1983; SALMINEN et al., 1999). Interessante notar que a porcentagem de tempo total pH < 4 não apareceu como fator preditivo em nenhuma das comparações na análise multivariada. Isto ocorreu a despeito da porcentagem de



tempo total pH < 4 ter sido significativamente maior de um grupo a outro e ter correlação estatística significativa com a presença do número de episódios de refluxo > 5 min e episódio de refluxo mais longo (neste estudo,  $r = 0,790$ ;  $p < 0,001$  para porcentagem tempo total pH < 4 e número de episódios de refluxo > 5 min e  $r = 0,555$ ;  $p < 0,001$  para porcentagem tempo total pH < 4 e episódio de refluxo mais longo). Esta correlação significativa também foi demonstrada em outras séries (LITTLE et al., 1980; DEMEESTER et al., 1980), mas a porcentagem de tempo total pH < 4 não aparece como preditiva, pois diferentemente do número de episódios de refluxo > 5 min e do episódio de refluxo mais longo, não fornece informação adicional referente aos mecanismos de clareamento esofágico. Entretanto, considerando a forte correlação entre a porcentagem de tempo total pH < 4 e o número de episódios de refluxo > 5 min e episódio de refluxo mais longo, e também a demonstração por Öberg e colaboradores (ÖBERG et al., 1999) que o comprimento da metaplasia colunar no esôfago distal correlaciona-se diretamente com a porcentagem de tempo total pH < 4, este fator têm obviamente seu papel; mas os fatores que representam ambos, o clareamento esofágico e a exposição anormal do esôfago distal ao refluxo ácido, foram os fatores preditivos selecionados pela análise multivariada.

Finalmente, o achado de que a amplitude média das contrações no esôfago distal foi fator significativamente preditivo da presença de Esôfago de Barrett, soma para a sugestão de que a lesão mucosa no esôfago se faz também devido a deterioração dos mecanismos de clareamento esofágico, e confirma achados de outros autores que também demonstraram a associação de defeitos na contratilidade do esôfago distal a presença de lesão erosiva grave e metaplásica (MASON e BREMNER, 1993; PATTI et al., 1996; RAKIC et al., 1997).

Em resumo, foram variáveis significativamente preditivas da presença de Esôfago de Barrett: o sexo masculino, o tempo de duração de sintomas de refluxo > 12 meses e parâmetros que representam a perda da integridade da barreira anti-refluxo (hérnia hiatal e

pressão anormal do EEI) e dos mecanismos de clareamento esofágico (amplitude média de contração no esôfago distal anormal e número anormal de episódios de refluxo > 5 min). Foram variáveis significativamente preditivas da presença de SLEB o sexo masculino, parâmetros que mostram a deterioração da integridade da barreira anti-refluxo (hérnia hiatal e pressão anormal do EEI) e dos mecanismos de clareamento esofágico (episódio mais longo de refluxo anormal).

Sugere-se que estes fatores influenciem a gravidade da doença, e que a sua identificação em pacientes com DRGE possa ser usada como informação adicional para decisões terapêuticas.

## **7 – CONCLUSÃO**

## 7 – CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo nos permite concluir que:

1. São fatores preditivos significativamente associados à presença de lesão metaplásica colunar especializada da mucosa esofagiana em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico: pressão anormal do esfíncter esofágico inferior, número anormal de episódios de refluxo > 5 min, tempo de duração de sintomas > 12 meses, amplitude de contração no esôfago distal anormal, hérnia hiatal, e sexo masculino;
2. São fatores preditivos significativamente associados à presença de segmentos de lesão metaplásica colunar especializada da mucosa esofagiana maiores ou iguais a 3 cm de comprimento em pacientes com Esôfago de Barrett: hérnia hiatal, episódio mais longo de refluxo anormal, sexo masculino e pressão anormal do esfíncter esofágico inferior.

## **8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADLER, R.H. - The lower esophagus lined by columnar epithelium. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, 45:13-34, 1963.
2. ALBERS, J.F.H. - Ueber durchbohrende geschwüre der speiseröhre und der luftwege. **J. Chir. Augen-Heilkunde**, 19:1-5, 1833.
3. ALLISON, P.R.; JOHNSTONE, A.S.; ROYCE, G.B. - Short esophagus with simple peptic ulceration. **J. Thorac. Surg.**, 12:432-457, 1942.
4. ALLISON, P.R. - Peptic ulcer of oesophagus. **J. Thorac. Surg.**, 15:308-317, 1946.
5. ALLISON, P.R. - Peptic ulcer of oesophagus. **Thorax**, 3:20-42, 1948.
6. ALLISON, P.R. - Reflux esophagitis, sliding hiatus hernia and the anatomy of the repair. **Surg. Gynecol. Obstet.**, 92:419-431, 1951.
7. ALLISON, P.R.; JOHNSTONE, A.S. - The oesophagus lined with gastric mucous membrane. **Thorax**, 8:87-101, 1953.
8. ALTMAN, D.G. - Statistics in medical journals. **Stat. Med.**, 10:1897-1913, 1991.
9. ALTORKI, N.K.; SKINNER, D.B.; SEGALIN, A.; STEPHENS, J.K.; FERGUSON, M.K.; LITTLE, A.G. - Indications for esophagectomy in nonmalignant Barrett's esophagus: a 10-year experience. **Ann. Thorac. Surg.**, 49:724-726, 1990.
10. ARNDORFER, R.C.; STEF, J.J.; DODDS, W.J.; LINEHAN, J.H.; HOGAN, W.J. - Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. **Gastroenterology**, 73: 23-27, 1977.

11. BARLOW, A.P.; DEMEESTER, T.R.; BALL, C.S.; EYPASCH, E.P. - The significance of the gastric secretory state in gastroesophageal reflux disease. **Arch. Surg.**, 124: 937-940, 1989.
12. BARRETT, M.T.; SANCHEZ, C.A.; PREVO, L.J.; WONG, D.J.; GALIPEAU, P.C.; PAULSON, T.G.; RABINOVITCH, P.S.; REID, B.J. - Evolution of neoplastic cell lineages in Barrett oesophagus. **Nat. Genet.**, 22: 106-109, 1999.
13. BARRETT, N.R. - Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis". **Br. J. Surg.**, 38: 175-182, 1950.
14. BARRETT, N.R. - The lower esophagus lined by columnar epithelium. **Surgery**, 41: 881-894, 1957.
15. BATESON, M.C.; HOPWOOD, D.; MILNE, G.; BOUCHIER, I.A. - Oesophageal epithelial ultrastructure after incubation with gastrointestinal fluids and their components. **J. Pathol.**, 133: 33-51, 1981.
16. BELSEY, R.H. - Barrett's Esophagus. Current misconceptions. **Arq. Bras. Cir. Dig.**, 8: 54-58, 1993.
17. BELSEY, R.H. - History of antireflux surgery. In: Pearson, F.G.; Deslauries, J.; Ginsberg, R.J.; Hiebert, C.A.; McKneally, M.F.; Urschel, H.C., eds. **Esophageal Surgery**, New York: Churchill-Livingstone; 1995. p. 209-214.
18. BLOT, W.J. - Esophageal cancer trends and risk factors. **Semin. Oncol.**, 21: 403-410, 1994.

19. BLOT, W.J.; DEVESA, S.S.; KNELLER, R.W.; FRAUMENI, J.F., JR. - Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. **J.A.M.A.**, 265: 1287-1289, 1991.
20. BLOT, W.J.; DEVESA, S.S.; FRAUMENI, J.F., JR. - Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update. **J.A.M.A.**, 270: 1320, 1993.
21. BORRIE, J.; GOLDWATER, L. - Columnar cell-lined esophagus: assessment of etiology and treatment: a 22 year experience. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, 71: 825-834, 1976.
22. BOSHER, L.H.; TAYLOR, F.H. - Heterotopic gastric mucosa in the esophagus with ulceration and stricture formation. **J. Thorac. Surg.**, 21: 306-312, 1951.
23. BREMNER, C.G.; LYNCH, V.P.; ELLIS, F.H., JR. - Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. **Surgery**, 68: 209-216, 1970.
24. BREMNER, R.M.; CROOKES, P.F.; DEMEESTER, T.R.; PETERS, J.H.; STEIN, H.J. - Concentration of refluxed acid and esophageal mucosal injury. **Am. J. Surg.**, 164: 522-6, 1992.
25. BREMNER, R.M.; BREMNER, C.G.; DEMEESTER, T.R. - Gastroesophageal reflux: the use of pH monitoring. **Curr. Probl. Surg.**, 32: 429-558, 1995.
26. BREMNER, C.G.; BREMNER, R.M. - Barrett's esophagus. **Surg. Clin. North Am.**, 77: 1115-1137, 1997.
27. BROWN, D.W., JR.; HOLLANDER, M. - **Statistics: A biomedical introduction.** Nova York: John Wiley and Sons, 1977.



28. BURGESS, J.N.; PAYNE, W.S.; ANDERSEN, H.A.; WEILAND, L.H.;  
CARLSON, H.C. - Barrett esophagus: the columnar-epithelial-lined lower  
esophagus. **Mayo Clin. Proc.**, 46: 728-734, 1971.
  
29. BYTZER, P.; CHRISTENSEN, P.B.; DAMKIER, P.; VINDING, K.;  
SEERSHOLM, N. - Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus:  
a population-based study. **Am. J. Gastroenterol.**, 94: 86-91, 1999.
  
30. CADIOT, G.; BRUHAT, A.; RIGAUD, D.; COSTE, T.; VUAGNAT, A.;  
BENYEDDER, Y.; VALLOT, T.; LE GULUDEC, D.; MIGNON, M. -  
Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. **Gut**,  
40: 167-174, 1997.
  
31. CAMERON, A.J. - Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. **Am. J. Gastroenterol.**, 94: 2054-2059, 1999.
  
32. CAMERON, A.J.; LOMBOY, C.T. - Barrett's esophagus: age, prevalence, and  
extent of columnar epithelium. **Gastroenterology**, 103: 1241-1245, 1992.
  
33. CAMERON, A.J.; ZINSMEISTER, A.R.; BALLARD, D.J.; CARNEY, J.A. -  
Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-  
based clinical and autopsy findings. **Gastroenterology**, 99: 918-922, 1990.
  
34. CAMERON, A.J.; LOMBOY, C.T.; PERA, M.; CARPENTER, H.A. -  
Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus.  
**Gastroenterology**, 109: 1541-1546, 1995.

35. CAMPOS, G.M.; CROOKES, P.; ÖBERG, S.; GASTAL, O.; THEISEN, J.;  
NIGRO, J.J.; BREMMER, C.G.; PETERS, J.H.; DEMEESTER, T.R. - A new  
standardized method for measurement of the lower esophageal sphincter.  
**Gastroenterology**, 114(4), A730. 1998.
36. CAMPOS, G.M.; PETERS, J.H.; DEMEESTER, T.R.; ÖBERG, S.; CROOKES,  
P.F.; MASON, R.J. - The pattern of esophageal acid exposure in  
gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease. **Arch.**  
**Surg.**, 134: 882-887, 1999a.
37. CAMPOS, G.M.; PETERS, J.H.; DEMEESTER, T.R.; ÖBERG, S.; CROOKES,  
P.F.; TAN, S.; DEMEESTER, S.R.; BREMMER, C.G.; HAGEN, J.A. -  
Multivariate analysis of the factors predicting outcome after laparoscopic  
Nissen fundoplication. **J. Gastrointest. Surg.**, 3: 292-300, 1999b.
38. CASTELL, D.O.; KATZKA, D.A. - Barrett's esophagus: continuing questions and  
controversy. **Gastrointest. Endosc.**, 49: S5-S8, 1999.
39. CHAMBERLIN, D.T. - Peptic ulcer of the oesophagus. **Am. J. Dig. Dis.**, 5: 725-  
730, 1939.
40. CHEVALIER, J. - Peptic ulcer of the esophagus. **J.A.M.A.**, 92: 369-372, 1929.
41. CLARK, G.W.; IRELAND, A.P.; DEMEESTER, T.R. - Dysplasia in Barrett's  
esophagus: diagnosis, surveillance and treatment. **Dig. Dis.**, 14: 213-227,  
1996.

42. CLARK, G.W.; IRELAND, A.P.; PETERS, J.H.; CHANDRASOMA, P.;  
DEMEESTER, T.R.; BREMMER, C.G. - Short-segment Barrett's esophagus: A  
prevalent complication of gastroesophageal reflux disease with malignant  
potential. **J. Gastrointest. Surg.**, 1: 113-122, 1997.
43. COHEN, S.; HARRIS, L.D. - Does hiatus hernia affect competence of the  
gastroesophageal sphincter? **N. Engl. J. Med.**, 284: 1053-1056, 1971.
44. COSTANTINI, M.; CROOKES, P.F.; BREMNER, R.M.; HOEFT, S.F.; EHSAN,  
A.; PETERS, J.H.; BREMNER, C.G.; DEMEESTER, T.R. - Value of  
physiologic assessment of foregut symptoms in a surgical practice. **Surgery**,  
114: 780-786, 1993.
45. COSTANTINI, M.; DEMEESTER, T.R. - Preoperative Assessment of Esophageal  
Function. In: Bremner, C.C.; DeMeester, T.R.; Peracchia, A., eds. **Modern  
Approach to Benign Esophageal Disease**. Saint Louis: Quality Medical  
Publishing; 1995. p. 17-56.
46. COSTANTINI, M.; ZANINOTTO, G.; ANSELMINO, M.; BOCCU, C.;  
NICOLETTI, L.; ANCONA, E. - The role of a defective lower esophageal  
sphincter in the clinical outcome of treatment for gastroesophageal reflux  
disease. **Arch. Surg.**, 131: 655-659, 1996.
47. CUCCHIARA, S.; CAMPANOZZI, A.; GRECO, L.; FRANCO, M.T.; EMILIANO,  
M.; ALFIERI, E.; CALABRESE, F.; NUMEROSO, V. - Predictive value of  
esophageal manometry and gastroesophageal pH monitoring for responsiveness  
of reflux disease to medical therapy in children. **Am. J. Gastroenterol.**, 91:  
680-685, 1996.

48. DAWSON-SAUNDERS, B.; TRAPP, R.G. - **Basic & Clinical Biostatistics**. East Norwalk: Appleton & Lange, 1994.
49. DEMEESTER, T.R. - Barrett's esophagus. **Surgery**, 113: 239-241, 1993.
50. DEMEESTER, T.R.; JOHNSON, L.F.; JOSEPH, G.J.; TOSCANO, M.S.; HALL, A.W.; SKINNER, D.B. - Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. **Ann. Surg.**, 184: 459-470, 1976.
51. DEMEESTER, T.R.; WANG, C.I.; WERNLY, J.A.; PELLEGRINI, C.A.; LITTLE, A.G.; KLEMENTSCHITSCH, P.; BERMUDEZ, G.; JOHNSON, L.F.; SKINNER, D.B. - Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, 79: 656-670, 1980.
52. DEMEESTER, T.R.; ATTWOOD, S.E.; SMYRK, T.C.; THERKILDSEN, D.H.; HINDER, R.A. - Surgical therapy in Barrett's esophagus. **Ann. Surg.**, 212: 528-540, 1990.
53. DEMEESTER, T.R.; PETERS, J.H.; BREMMER, C.G.; CHANDRASOMA, P. - Biology of gastroesophageal reflux disease: pathophysiology relating to medical and surgical treatment. **Ann. Rev. Med.**, 50: 469-506, 1999.
54. DENT, J.; DODDS, W.J.; FRIEDMAN, R.H.; SEKIGUCHI, T.; HOGAN, W.J.; ARNDORFER, R.C.; PETRIE, D.J. - Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. **J. Clin. Invest**, 65: 256-267, 1980.
55. DICK, R.C.S.; HURST, A. - Chronic peptic ulcer of the oesophagus and its association with congenitally short oesophagus and diaphragmatic hernia. **Q. J. Med.**, 105-120, 1942.

56. DODDS, W.J.; HOGAN, W.J.; HELM, J.F.; DENT, J. - Pathogenesis of reflux esophagitis. **Gastroenterology**, 81: 376-394, 1981.
57. DODDS, W.J.; DENT, J.; HOGAN, W.J.; HELM, J.F.; HAUSER, R.; PATEL, G.K.; EGIDE, M.S. - Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. **N. Engl. J. Med.**, 307: 1547-1552, 1982.
58. EISEN, G.M.; SANDLER, R.S.; MURRAY, S.; GOTTFRIED, M. - The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. **Am. J. Gastroenterol.**, 92: 27-31, 1997.
59. EL SERAG, H.B.; SONNENBERG, A. - Associations between different forms of gastro-oesophageal reflux disease. **Gut**, 41: 594-599, 1997.
60. FALK, G.W. - Reflux disease and Barrett's esophagus. **Endoscopy**, 31: 9-16, 1999.
61. FALK, G.W.; CHITTAJALLU, R.; GOLDBLUM, J.R.; BISCOTTI, C.V.; GEISINGER, K.R.; PETRAS, R.E.; BIRGISSON, S.; RICE, T.W.; RICHTER, J.E. - Surveillance of patients with Barrett's esophagus for dysplasia and cancer with balloon cytology. **Gastroenterology**, 112: 1787-1797, 1997.
62. FEIN, M.; HAGEN, J.A.; RITTER, M.P.; DÉMEESTER, T.R.; DE, V.M.; BREMNER, C.G.; PETERS, J.H. - Isolated upright gastroesophageal reflux is not a contraindication for antireflux surgery. **Surgery**, 122: 829-835, 1997.

63. FEIN, M.; RITTER, M.P.; DEMEESTER, T.R.; PETERS, J.H.; ÖBERG, S.;  
HAGEN, J.A.; BREMMER, C.G. - The role of the lower esophageal sphincter  
and hiatal hernia in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. In:  
THE SOCIETY FOR SURGERY OF THE ALIMENTARY TRACT  
MEETING - Digestive Disease Week. Nova Orleans. **Annals**, 1998 p. 1127.
64. FENNERTY, M.B. - Barrett's esophagus: What do we really know about this  
disease? **Am. J. Gastroenterol.**, 92: 1-3, 1997.
65. GOLDBLUM, J.R.; RICE, T.W. - The columnar-lined esophagus. In: Pearson, F.G.;  
Deslauries, J.; Ginsberg, R.J.; Hiebert, C.A.; McKneally, M.F.; Urschel, H.C.,  
eds. **Esophageal Surgery**. Nova York: Churchill Livingstone ; 1995: 273-  
282.
66. HAGE, E.; PEDERSEN, S.A. - Morphological characteristics of the columnar  
epithelium lining the lower oesophagus in patients with Barrett's syndrome.  
**Virchows Arch. A. Pathol. Anat.**, 357: 219-229, 1972.
67. HALVORSEN, J.F.; SEMB, B.K. - The "Barrett syndrome" (the columnar-lined  
lower oesophagus) : an acquired condition secondary to reflux oesophagitis. A  
case report with discussion of pathogenesis. **Acta Chir. Scand.**, 141: 683-687,  
1975.
68. HAMPERL, H. - Peptische Oesophagitis. **Ver. Dtsch. Ges. Pathol.**, 27: 208, 1934.
69. HARMON, J.W.; JOHNSON, L.F.; MAYDONOVITCH, C.L. - Effects of acid and  
bile salts on the rabbit esophageal mucosa. **Dig. Dis. Sci.**, 26: 65-72, 1981.
70. HASSALL, E. - Columnar-lined esophagus in children. **Gastroenterol. Clin. North  
Am.**, 26: 533-548, 1997.

71. HAYWARD, J. - The lower end of the esophagus. **Thorax**, 16: 36-41, 1961.
72. HIROTA, W.K.; LOUGHNEY, T.M.; LAZAS, D.J.; MAYDONOVITCH, C.L.;  
RHOLL, V.; WONG, R.K. - Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and  
cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical  
data. **Gastroenterology**, 116: 277-285, 1999.
73. HOPWOOD, D.; BATESON, M.C.; MILNE, G.; BOUCHIER, I.A. - Effects of bile  
acids and hydrogen ion on the fine structure of oesophageal epithelium. **Gut**,  
22: 306-311, 1981.
74. HOSMER, D.W.; LEMESHOW, S. - **Applied logistic regression**. Nova York: John  
Wiley and Sons, 1989.
75. IASCONI, C.; DEMEESTER, T.R.; LITTLE, A.G.; SKINNER, D.B. - Barrett's  
esophagus. Functional assessment, proposed pathogenesis, and surgical therapy.  
**Arch. Surg.**, 118: 543-549, 1983.
76. JAMIESON, J.R.; STEIN, H.J.; DEMEESTER, T.R.; BONAVINA, L.;  
SCHWIZER, W.; HINDER, R.A.; ALBERTUCCI, M. - Ambulatory 24-h  
esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity,  
sensitivity, and reproducibility. **Am. J. Gastroenterol.**, 87: 1102-1111, 1992.
77. JOHNSON, L.F.; DEMEESTER, T.R. - Twenty-four-hour pH monitoring of the  
distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. **Am. J.**  
**Gastroenterol.**, 62: 325-332, 1974.
78. JOHNSON, L.F.; DEMEESTER, T.R. - Development of the 24-hour  
intraesophageal pH monitoring composite scoring system. **J. Clin.**  
**Gastroenterol.**, 8:52-8, 1986.

79. JOHNSON, L.F.; DEMEESTER, T.R.; HAGGITT, R.C. - Esophageal epithelial response to gastroesophageal reflux. A quantitative study. **Am. J. Dig. Dis.**, 23: 498-509, 1978.
80. KAHRILAS, P.J.; CLOUSE, R.E.; HOGAN, W.J. - American Gastroenterological Association technical review on the clinical use of esophageal manometry. **Gastroenterology**, 107: 1865-1884, 1994.
81. KAHRILAS, P.J.; QUIGLEY, E.M. - Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. **Gastroenterology**, 110: 1982-1996, 1996.
82. KAUER, W.K.; BURDILES, P.; IRELAND, A.P.; CLARK, G.W.; PETERS, J.H.; BREMNER, C.G.; DEMEESTER, T.R. - Does duodenal juice reflux into the esophagus of patients with complicated GERD? Evaluation of a fiberoptic sensor for bilirubin. **Am. J. Surg.**, 169: 98-103, 1995a.
83. KAUER, W.K.; PETERS, J.H.; DEMEESTER, T.R.; IRELAND, A.P.; BREMNER, C.G.; HAGEN, J.A. - Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. **Ann. Surg.**, 222: 525-31, 1995b.
84. KAUER, W.K.; PETERS, J.H.; DEMEESTER, T.R.; FEUSSNER, H.; IRELAND, A.P.; STEIN, H.J.; SIEWERT, R.J. - Composition and concentration of bile acid reflux into the esophagus of patients with gastroesophageal reflux disease. **Surgery**, 122: 874-881, 1997.
85. KUBBA, A.K.; POOLE, N.A.; WATSON, A. - Role of p53 assessment in management of Barrett's esophagus. **Dig. Dis. Sci.**, 44: 659-667, 1999.



86. KUSTER, E.; ROS, E.; TOLEDO-PIMENTEL, V.; PUJOL, A.; BORDAS, J.M.;  
GRANDE, L.; PERA, C. - Predictive factors of the long term outcome in  
gastro-oesophageal reflux disease: six year follow up of 107 patients. **Gut**, 35:  
8-14, 1994.
87. LAGERGREN, J.; BERGSTROM, R.; LINDGREN, A.; NYREN, O. - Symptomatic  
gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. **N.  
Eng. J. Med.**, 340: 878-879, 1999.
88. LILLEMOE, K.D.; JOHNSON, L.F.; HARMON, J.W. - Role of the components of  
the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis. **Surgery**, 92:  
276-284, 1982.
89. LITTLE, A.G.; DEMEESTER, T.R.; KIRCHNER, P.T.; OSULLIVAN, G.C.;  
SKINNER, D.B. - Pathogenesis of esophagitis in patients with gastroesophageal  
reflux. **Surgery**, 88: 101-107, 1980.
90. LORD, R.V. - Norman Barrett, "doyen of esophageal surgery". **Ann. Surg.**, 229:  
428-439, 1999.
91. LOUGHNEY, T.; MAYDONOVITCH, C.L.; WONG, R.K. - Esophageal  
manometry and ambulatory 24-hour pH monitoring in patients with short and  
long segment Barrett's esophagus. **Am. J. Gastroenterol.**, 93: 916-919, 1998.
92. LYALL, A. - Chronic peptic ulcer of the oesophagus: a report eight cases. **Br. J.  
Surg.**, 24: 534-547, 1937.
93. MASON, R.J.; BREMNER, C.C. - Motility differences between long-segment and  
short-segment Barrett's esophagus. **Am. J. Surg.**, 165: 686-689, 1993.

94. MASON, R.J.; ÖBERG, S.; BREMNER, C.G.; PETERS, J.H.; GADENSTÄTTER, M.; RITTER, M.; DEMEESTER, T.R. - Postprandial gastroesophageal reflux in normal volunteers and symptomatic patients. **J. Gastrointest. Surg.**, 2: 342-349, 1998.
95. MEYER, W.; VOLLMAR, F.; BÄR, W. - Barrett-esophagus following total gastrectomy. A contribution to it's pathogenesis. **Endoscopy**, 11: 121-126, 1979.
96. MILLER, F.A. - Utilization of inlying pH-probe for evaluation of acid-peptic diathesis. **Arch. Surg.**, 89: 199-203, 1964.
97. MONNIER, P.; OLLYO, J.-B.; FONTOLLIET, C.; SAVARY, M. - Epidemiology and natural history of reflux esophagitis. **Semin. Laparosc. Surg.**, 2: 2-9, 1995.
98. MORALES, T.G.; SAMPLINER, R.E. - Barrett's esophagus: update on screening, surveillance, and treatment. **Arch. Intern. Med.**, 159: 1411-1416, 1999.
99. NAEF, A.P.; SAVARY, M.; OZZELLO, L. - Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. Report on 140 cases of Barrett' s esophagus with 12 adenocarcinomas. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, 70: 826-835, 1975.
100. NANDURKAR, S.; TALLEY, N.J. - Barrett's esophagus: the long and the short of it. **Am. J. Gastroenterol.**, 94: 30-40, 1999.
101. NANDURKAR, S.; TALLEY, N.J.; MARTIN, C.J.; NG, T.H.; ADAMS, S. - Short segment Barrett's oesophagus: prevalence, diagnosis and associations. **Gut**, 40: 710-715, 1997.

102. NEHRA, D.; HOWELL, P.; PYE, J.K.; BEYNON, J. - Assessment of combined bile acid and pH profiles using an automated sampling device in gastro-oesophageal reflux disease. **Br. J. Surg.**, 85: 134-137, 1998.
  
103. NEHRA, D.; HOWELL, P.; WILLIAMS, C.P.; PYE, J.K.; BEYNON, J. - Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. **Gut**, 44: 598-602, 1999.
  
104. NIEMANTSVERDRIET, E.C.; TIMMER, R.; BREUMELHOF, R.; SMOUT, A.J. - The roles of excessive gastro-oesophageal reflux, disordered oesophageal motility and decreased mucosal sensitivity in the pathogenesis of Barrett's oesophagus. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, 9: 515-519, 1997.
  
105. NIGRO, J.J.; DEMEESTER, S.R.; HAGEN, J.A.; DEMEESTER, T.R.; PETERS, J.H.; KIYABU, M.; CAMPOS, G.M.; ÖBERG, S.; GASTAL, O.; CROOKES, P.F.; BREMNER, C.G. - Node status in transmural esophageal adenocarcinoma and outcome after en bloc esophagectomy. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, 117: 960-968, 1999.
  
106. ÖBERG, S.; PETERS, J.H.; DEMEESTER, T.R.; CHANDRASOMA, P.; HAGEN, J.A.; IRELAND, A.P.; RITTER, M.P.; MASON, R.J.; CROOKES, P.; BREMNER, C.G. - Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. **Ann. Surg.**, 226: 522-30, 1997.
  
107. ÖBERG, S.; CLARK, G.W.; DEMEESTER, T.R. - Barrett's esophagus. Update of pathophysiology and management. **Hepatogastroenterology**, 45: 1348-1356, 1998a.

108. ÖBERG, S.; RITTER, M.P.; CROOKES, P.F.; FEIN, M.; MASON, R.J.;  
GADENSTÄTTER, M.; BRENNER, C.G.; PETERS, J.H.; DEMEESTER, T.R.  
- Gastroesophageal reflux disease and mucosal injury with emphasis on short-  
segment Barrett's esophagus and duodenogastroesophageal reflux. **J.**  
**Gastrointest. Surg.**, 2: 547-553, 1998b.
109. ÖBERG, S.; DEMEESTER, T.R.; PETERS, J.H.; HAGEN, J.A.; NIGRO, J.J.;  
DEMEESTER, S.R.; THEISEN, J.; CAMPOS, G.M.; CROOKES, P.F. - The  
extent of Barrett's esophagus depends on the status of the lower esophageal  
sphincter and the degree of esophageal acid exposure. **J. Thorac. Cardiovasc.**  
**Surg.**, 117: 572-580, 1999.
110. OCONNOR, J.B.; FALK, G.W.; RICHTER, J.E. - The incidence of adenocarcinoma  
and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's  
Esophagus Registry. **Am. J. Gastroenterol.**, 94: 2037-2042, 1999.
111. OUATU, L.R.; FITZGERALD, R.C.; TRIADAFILOPOULOS, G. - Differentiation  
and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression.  
**Gastroenterology**, 117: 327-335, 1999.
112. PANOS, M.Z.; WALT, R.P.; STEVENSON, C.; LANGMAN, M.J. - Rising death  
rate from non-malignant disease of the oesophagus (NMOD) in England and  
Wales. **Gut**, 36: 488-491, 1995.
113. PARRILLA, P.; ORTIZ, A.; MARTINEZ DE HARO, L.F.; AGUAYO, J.L.;  
RAMIREZ, P. - Evaluation of the magnitude of gastro-oesophageal reflux in  
Barrett's oesophagus. **Gut**, 31: 964-967, 1990.

114. PATTI, M.G.; GOLDBERG, H.I.; ARCERITO, M.; BORTOLASI, L.; TONG, J.;  
WAY, L.W. - Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function,  
esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury. **Am. J. Surg.**,  
171: 182-186, 1996.
  
115. PAULL, A.; TRIER, J.S.; DALTON, M.D.; CAMP, R.C.; LOEB, P.; GOYAL, R.K.  
- The histologic spectrum of Barrett's esophagus. **N. Engl. J. Med.**, 295: 476-  
480, 1976.
  
116. PEDERSEN, S.A.; HAGE, E.; NIELSEN, P.A.; SORENSEN, H.R. - Barrett's  
syndrome. Morphological and physiological characteristics. **Scand. J. Thorac.  
Cardiovasc. Surg.**, 6: 191-205, 1972.
  
117. PERA, M.; CAMERON, A.J.; TRASTEK, V.F.; CARPENTER, H.A.;  
ZINSMEISTER, A.R. - Increasing incidence of adenocarcinoma of the  
esophagus and esophagogastric junction. **Gastroenterology**, 104: 510-513,  
1993.
  
118. POLKOWSKI, W.; VAN LANSCHOT, J.J.; OFFERHAUS, G.J. - Barrett  
esophagus and cancer: pathogenesis, carcinogenesis, and diagnostic dilemmas.  
**Histol. Histopathol.**, 14: 927-944, 1999.
  
119. PRACH, A.T.; MACDONALD, T.A.; HOPWOOD, D.A.; JOHNSTON, D.A. -  
Increasing incidence of Barrett's oesophagus: education, enthusiasm, or  
epidemiology?. **Lancet**, 350: 933, 1997.
  
120. PROVENZALE, D.; SCHMITT, C.; WONG, J.B. - Barrett's esophagus: a new look  
at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. **Am. J.  
Gastroenterol.**, 94: 2043-2053, 1999.

121. QUALITY improvement of gastrointestinal endoscopy: guidelines for clinical application. - American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE).  
**Gastrointest. Endosc.**, 49: 842-844, 1999.
122. QUALMAN, S.J.; MURRAY, R.D.; MCCLUNG, H.J.; LUCAS, J. - Intestinal metaplasia is age related in Barrett's esophagus. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, 114: 1236-1240, 1990.
123. RADIGAN, L.R.; GLOVER, J.L.; SHIPLEY, F.E.; SHOEMAKER, R.E. - Barrett esophagus. **Arch. Surg.**, 112: 486-491, 1977.
124. RAKIC, S.; STEIN, H.J.; DEMEESTER, T.R.; HINDER, R.N. - Role of esophageal body function in gastroesophageal reflux disease: implications for surgical management. **J. Am. Coll. Surg.**, 185: 380-387, 1997.
125. RANTANEN, T.K.; SALO, J.A. - Gastroesophageal reflux disease as a cause of death: analysis of fatal cases under conservative treatment. **Scand. J. Gastroenterol.**, 34: 229-233, 1999.
126. RIDDELL, R.H. - The biopsy diagnosis of gastroesophageal reflux disease, "carditis," and Barrett's esophagus, and sequelae of therapy. **Am. J. Surg. Pathol.**, 20 Suppl 1:S31-50: S31-S50, 1996.
127. RIOUX, L.N.; TURLIN, B.; SUTHERLAND, F.; HERESBACH, N.; LAUNOIS, B.; CAMPION, J.P.; RAMEE, M.P. - Analysis of Ki-67, p53 and Bcl-2 expression in the dysplasia- carcinoma sequence of Barrett's esophagus. **Oncol. Rep.**, 6: 877-882, 1999.

128. RITTER, M.P.; PETERS, J.H.; DEMEESTER, T.R.; CROOKES, P.F.; MASON, R.J.; GREEN, L.; TEFERA, L.; BREMNER, C.G. - Outcome after laparoscopic fundoplication is not dependent on a structurally defective lower esophageal sphincter. **J. Gastrointest. Surg.**, 2: 567-572, 1998.
  
129. SALMINEN, J.T.; TUOMINEN, J.A.; RÄMÖ, O.J.; FÄRKKILÄ, M.A.; SALO, J.A. - Oesophageal acid exposure: higher in Barrett's oesophagus than in reflux oesophagitis. **Ann. Med.**, 31: 46-50, 1999.
  
130. SARASWAT, V.A.; DHIMAN, R.K.; MISHRA, A.; NAIK, S.R. - Correlation of 24-hr esophageal pH patterns with clinical features and endoscopy in gastroesophageal reflux disease. **Dig. Dis. Sci.**, 39: 199-205, 1994.
  
131. SCHNELL, T.G.; SONTAG, S.J.; CHEJFEC, G. - Adenocarcinomas arising in tongues or short segments of Barrett's esophagus. **Dig. Dis. Sci.**, 37: 137-143, 1992.
  
132. SHARMA, P.; MORALES, T.G.; BHATTACHARYYA, A.; GAREWAL, H.S.; SAMPLINER, R.E. - Dysplasia in short-segment Barrett's esophagus: a prospective 3-year follow-up. **Am. J. Gastroenterol.**, 92: 2012-2016, 1997.
  
133. SKINNER, D.B.; WALTHER, B.C.; RIDDELL, R.H.; SCHMIDT, H.; IASCONI, C.; DEMEESTER, T.R. - Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. **Ann. Surg.**, 4: 554-565, 1983.
  
134. SLOAN, S.; RADEMAKER, A.W.; KAHRILAS, P.J. - Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? **Ann. Intern. Med.**, 117: 977-982, 1992.

135. SPECHLER, S.J. - Esophageal columnar metaplasia (Barrett's esophagus).  
**Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.**, 7: 1-18, 1997a.
136. SPECHLER, S.J. - The columnar-lined esophagus. History, terminology, and clinical issues. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, 26: 455-466, 1997b.
137. SPECHLER, S.J.; GOYAL, R.K. - The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. **Gastroenterology**, 110: 614-621, 1996.
138. STEIN, H.J.; BARLOW, A.P.; DEMEESTER, T.R.; HINDER, R.A. -  
Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. **Ann. Surg.**, 216: 35-43, 1992.
139. STEIN, H.J.; FEUSSNER, H.; KAUER, W.; DEMEESTER, T.R.; SIEWERT, J.R. -  
Alkaline gastroesophageal reflux: assessment by ambulatory esophageal aspiration and pH monitoring. **Am. J. Surg.**, 167: 163-168, 1994.
140. STEIN, H.J.; SIEWERT, J.R. - Barrett's esophagus: pathogenesis, epidemiology, functional abnormalities, malignant degeneration, and surgical management. **Dysphagia**, 8: 276-288, 1993.
141. STENE, L.G.; WEBER, R.; FRIYSHOV, L., I; BJIRTUFT, O.; HOEL, B.;  
BERSTAD, A. - Relationship of overweight to hiatus hernia and reflux oesophagitis. **Scand. J. Gastroenterol.**, 23: 427-432, 1988.
142. STEWART, M.J.; HARTFALL, S.J. - Chronic peptic ulcer of the oesophagus. **J. Pathol. Bact.**, 32: 9-14, 1929.



143. THE ROLE of endoscopy in the management of GERD: guidelines for clinical application. - American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE). **Gastrointest. Endosc.**, 49: 834-835, 1999.
144. THEISEN, J.; PETERS, J.H.; HUGHES, M.; BARIL, N.; SKINNER, K.; BREMNER, C.G.; CAMPOS, G.M.; GASTAL, O.; HASHEMI, M.; NEHRA, D.; DEMEESTER, T.R.; LAIRD, P. - Bile salt –induced mutation *in vitro*. **Gastroenterology**, 114(4), A1430, 1998.
145. THEISEN, J.; NEHRA, D.; CITRON, D.; HASHEMI, M.; HAGEN, J.; DEMEESTER, S.R.; CAMPOS, G.M.; SILLIN, L.F.; BREMMER, C.G.; JOHANSSON, J.; BOWREY, D.J.; PETERS, J.H. - Suppression of gastric acid secretion in patients with GERD results in bacterial overgrowth and deconjugation of bile salts. **Gastroenterology**, 116(4), A1362, 1999.
146. TILESTON, W. - Peptic ulcer of the esophagus. **Am. J. Med. Sci.**, 132: 240-265, 1906.
147. TORRES, C.; TURNER, J.R.; WANG, H.H.; RICHARDS, W.; SUGARBAKER, D.; SHAHSAFAEI, A.; ODZE, R.D. - Pathologic prognostic factors in Barrett's associated adenocarcinoma: a follow-up study of 96 patients. **Cancer**, 85: 520-528, 1999.
148. VAEZI, M.F.; SINGH, S.; RICHTER, J.E. - Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. **Gastroenterology**, 108: 1897-1907, 1995.
149. WEINSTEIN, W.M. - Predicting who will develop cancer: role of biopsy, flow cytometry, cell and genetic markers. **Gastrointest. Endosc.**, 49: S9-11, 1999.

150. WEINSTEIN, W.M.; IPPOLITI, A.F. - The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets [Editorial]. **Gastrointest. Endosc.**, 44: 91-95, 1996.
151. WESTON, A.P.; KRMPOTICH, P.; MAKDISI, W.F.; CHERIAN, R.; DIXON, A.; MCGREGOR, D.H.; BANERJEE, S.K. - Short segment Barrett's esophagus: clinical and histological features, associated endoscopic findings, and association with gastric intestinal metaplasia. **Am. J. Gastroenterol.**, 91: 981-986, 1996.
152. WESTON, A.P.; KRMPOTICH, P.T.; CHERIAN, R.; DIXON, A.; TOPALOSVKI, M. - Prospective long-term endoscopic and histological follow- up of short segment Barrett's esophagus: comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. **Am. J. Gastroenterol.**, 92: 407-413, 1997a.
153. WESTON, A.P.; KRMPOTICH, P.T.; CHERIAN, R.; DIXON, A.; TOPALOVSKI, M. - Prospective evaluation of intestinal metaplasia and dysplasia within the cardia of patients with Barrett's esophagus. **Dig. Dis. Sci.**, 42: 597-602, 1997b.
154. WINKELSTEIN, A. - Peptic esophagitis - A new clinical entity. **Am. J. Med. Sci.**, 104: 906-909, 1935.
155. WINTERS, C., JR.; SPURLING, T.J.; CHOBANIAN, S.J.; CURTIS, D.J.; ESPOSITO, R.L.; HACKER, J.F., III; JOHNSON, D.A.; CRUESS, D.F.; COTELINGAM, J.D.; GURNEY, M.S. - Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology**, 92: 118-124, 1987.

156. ZANINOTTO, G.; DEMEESTER, T.R.; SCHWIZER, W.; JOHANSSON, K.E.;  
CHENG, S.C. - The lower esophageal sphincter in health and disease. **Am. J.**  
**Surg.**, 155: 104-111, 1988.